

Darstellung und Reaktionen von Thio - enamiden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Uwe Schaffer

aus Sofia

Berlin 1969



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550807_0063

Darstellung und Reaktionen von Thio - enamiden

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Uwe Schaffer

aus Sofia

Berlin 1969

Darstellung und Diskussionen von

Thio - enamide

INSTITUT FÜR ORGANISCHE CHEMIE

1969

Ergebnisse der Promotion

1969

Dr. F. Eiden, Dr. G. Schenck

Dr. F. Eiden, Dr. G. Schenck



Tag der mündlichen Prüfung: 4.6.1969

Tag der Promotion

11.4. JULI 1969

Berichterstatter . .: Prof. Dr. F. Eiden

Mitberichterstatter : Prof. Dr. G. Schenck

Berlin 1969

Die Anregung zur vorliegenden Arbeit
verdanke ich meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. F. Eiden,

dem ich für das rege Interesse und
für die Förderung, die er ihrem Fort-
gang stets entgegengebracht hat, mei-
nen verbindlichsten Dank ausspreche.

Diese Arbeit entstand in dem von den
Herren Professoren Dr. G. Schenck und
Dr. F. Eiden geleiteten Pharmazeutischen
Institut der Freien Universität Berlin.

Meinen Eltern

1. Einleitung

2. Der Beginn des Lebens

3. Kindheit

4. Jugend

5. Studium

6. Beruf

7. Familie

Meinen Eltern
in Dankbarkeit gewidmet

8. Die Eltern

9. Die Kinder

10. Die Jugend

11. Die Ehe

12. Die Eltern

13. Die Kinder

14. Die Jugend

15. Die Ehe

16. Die Eltern

17. Die Kinder

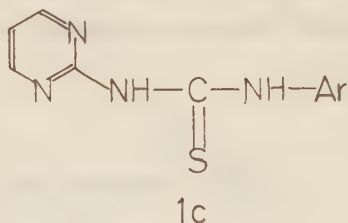
18. Die Jugend

19. Die Ehe

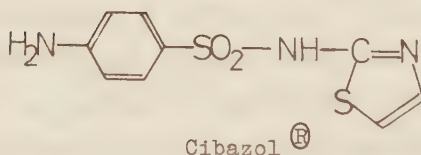
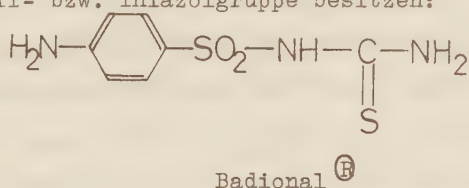
Inhalt

<u>Theoretischer Teil</u>	Seite
1. Einleitung	1
2. Darstellung von Enamiden bzw. α - β ungesättigten Harnstoff-Derivaten	5
3. Problemstellung	8
4. Umsetzungen von Arylacetaldehyden mit Thioamiden . 9	
5. Umsetzungen von Methylthioharnstoff mit Arylacet- aldehyden	12
6. Darstellung von 1-Methyl-2-thio-5-phenyl-uracil aus Phenylcyan- bzw. Phenylcarbmethoxyacetaldehyd 19	
7. Umsetzungen substituierter Acetaldehyde mit ver- schiedenen Harnstoffen und Thioharnstoffen	25
8. Darstellung von Bis-äthenyl-thioharnstoff-Deri- vaten	33
9. Reaktionen der Äthenylthioharnstoffe	37
10. Umsetzungen mit 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäu- rephenylester-äthen	40
11. Physikalisch-chemische Messungen	42
12. Darstellung von Thiazolen aus Thio-enamiden	51
13. Umsetzungen von Thio-enamiden mit 1-Chlor-butanon 67	
14. Umsetzungen von Bis-äthenyl-thioharnstoffen mit α -halogenierten Ketonen	69
15. Umsetzung von Methylthioharnstoff mit 1,4-Di- brom-diacetyl	69
16. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen . . .71	
17. UV- und IR-Spektren der Thiazol- bzw. Thiazolin- Derivate	72
18. Zusammenfassung	74
<u>Praktischer Teil</u>	
19. Inhaltsverzeichnis des praktischen Teils	76

Nach Untersuchungen indischer Autoren sollen Pyrimidyl-N-arylabkömmlinge in vitro gegen Tuberkelbakterien wirken⁷⁾.

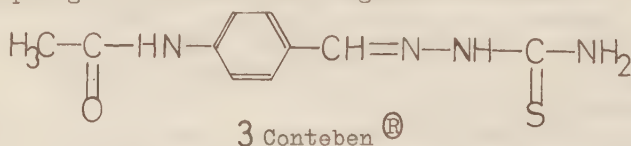


Große Bedeutung kommt den Sulfonamiden zu, die eine Thioharnstoff- bzw. Thiazolgruppe besitzen:



Sie besitzen eine bemerkenswerte Wirksamkeit gegen Pneumokokken, Streptokokken, Staphylokokken und Ruhrbazillen⁸⁾.

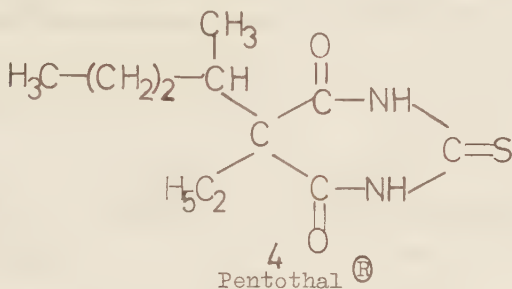
In Zusammenhang mit den Sulfonamiden sind die Thiosemicarbazone (z.B. Conteben^{3®}) entwickelt worden, die zur Bekämpfung der Tuberkulose eingesetzt werden.



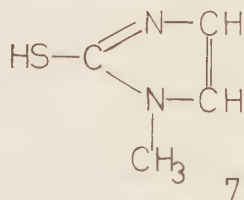
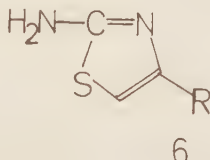
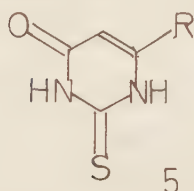
7) A. E. Bundeally, B. W. Kulkarni, et al., ref. in C.A. 65,9381 h (1966)

8) G. Ehrhart, H. Ruschig, Arzneimittel, Verlag Chemie Weinheim 1968, S. 1455

Aus substituierten Malonsäureestern und Thioharnstoff hergestellte Thiobarbitursäurederivate werden als Kurz-narkotika gebraucht, z.B. Pentothal⁸⁾ 4 .



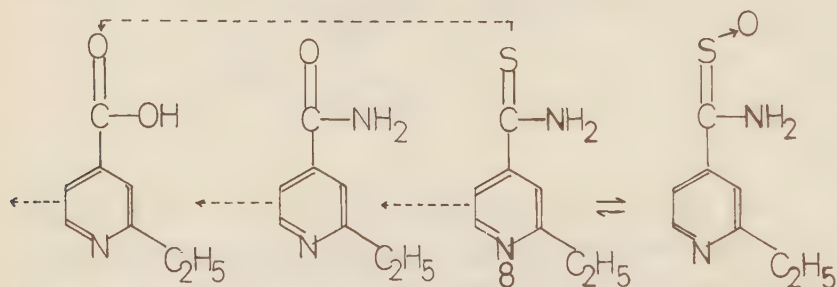
Verschiedene kettenförmige Thioharnstoff-Derivate zeigen thyreostatische Wirkung. Diese kann bei Einsatz von 5- bzw. 6-Ring-Thioharnstoffheterocyclen erhöht werden, wie das bei der Verwendung von 2-Thiouracilen 5 , 2-Aminothiazolen 6 oder 1-Methyl-2-mercaptoimidazol 7 gezeigt werden kann^{9,10,11)}.



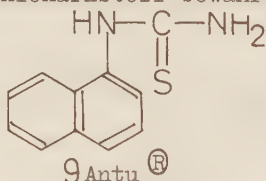
Die Frage des Stoffwechsels von Thioharnstoffen scheint noch nicht restlos geklärt zu sein. MALOOF und SOODAK fanden als Metaboliten Sulfationen¹²⁾. Andere Autoren haben ein Sulfoxid im Harn bzw. Plasma von Kaninchen entdeckt und nehmen an, daß sie damit ein allgemein

-
- 9) May's Chemistry of Synthetic Drugs, Longmans London 1959, S.360
 10) E. B. Astwood, A. Blissel, A. M. Hughes, Endocrinology 37,456 (1945)
 11) J.L. Rabinowitz, R.M. Myerson, Topics in Medicinical Chemistry, Intersc.Publ. New York London 1967, Bd. 1 S.273
 12) F. Maloof, M. Soodak, Pharmacol.Rev. 15,43 (1963)

gültiges Stoffwechselschema von Thioamiden gefunden haben¹³⁾. 1966 haben französische Autoren nicht nur ein Sulfoxid, sondern auch das entsprechende Amid und die Carbonsäure nach der Körperpassage des Thioamids 8 gefunden:¹⁴⁾



Bestimmten Thioharnstoff-Derivaten kommt offensichtlich eine insektizide Wirkung zu; zur Bekämpfung von Ratten hat sich Naphthylthioharnstoff bewährt (Antu[®],^{15,16)} 9).



Erwähnt sei noch, daß Thioharnstoffe in der Farbstoff- und Textilchemie¹⁷⁾ angewandt werden, sowie in der Photochemie¹⁸⁾ und bei der Herstellung von Kunststoffen²⁾.

13) R. Ammon, H. Beringer, H. J. Haas, J. Landsberg, Arzneimittel-Forsch. 17, 521 (1967)

14) A. Bieder, P. Brunel, L. Mazeau, Annal.Pharmac.franc. 24, 493 (1966)

15) Medicinical Chemistry: Diuretics, Academic Press New York 1963, S. 146

16) H. Witzel, T. Wagner-Jauregg, H.v.d.Bank Chem.Ber. 81, 417 (1948)

17) G. W. Evans, B. Milligan, ref. in C.A. 66, 11702 n (1967)

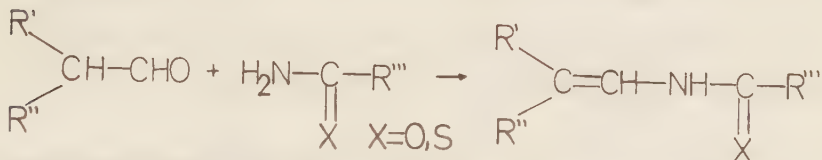
18) B. Javor, ref. in C.A. 66, 50648 a (1967)

Für Pharmazeuten ist von Interesse, daß Thioharnstoff die Wasserlöslichkeit von Arzneistoffen verbessern kann¹⁹⁾. Mit Hilfe der Thioharnstoff-Einschlußverbindungen²⁰⁾ kann man pharmazeutisch-technologische Probleme lösen, z.B. gelingt es, Salbengrundlagen zu verbessern, bzw. Arzneimittel zu stabilisieren.

2. Darstellung von Enamiden bzw. α - β ungesättigten Harnstoffderivaten

2.1.

In einer Reihe von Untersuchungen ist gezeigt worden, daß Säureamide mit Aldehyden^{21,22)} bzw. Acetalen²³⁾ zu α - β ungesättigten Amiden (sog. Enamiden) umgesetzt werden können.



Es wurde außerdem gefunden, daß auch Harnstoffderivate in gleicher Weise reagieren, nämlich unter Bildung von α - β ungesättigten Harnstoffabkömmlingen. Aus diesen konnten pharmazeutisch interessante Heterocyclen, z.B.

19) J. Büchi, Grundlagen der Arzneimittelforschung und der synthetischen Arzneimittel, Birkhäuser Verlag Basel-Stuttgart 1963, S. 209

20) Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl), Georg Thieme Verlag Stuttgart 1951, Band IX, S. 799

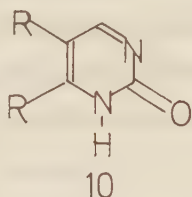
21) F. Eiden, B. S. Nagar, a) Arch. Pharmaz. 295, 516 (1962)
b) 295, 533 (1962), c) 296, 445 (1963)

d) 297, 367 (1964)

22) B. S. Nagar, Dissertation Marburg 1963

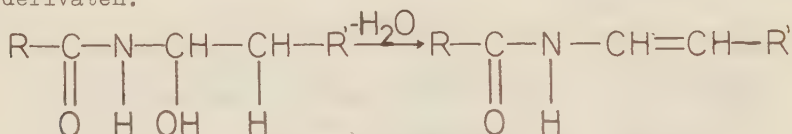
23) H. Böhme, G. Berg, Chem. Ber. 99, 2127 (1966)

Pyrimidinderivate¹⁰ dargestellt werden²²⁾.



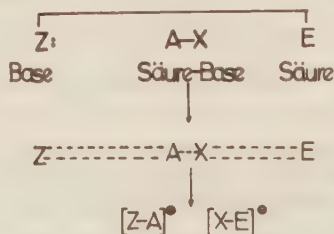
2.2.

Enamide entstehen durch Wasserabspaltung aus den durch Addition von Aldehyden an Amide gebildeten Amidomethanolderivaten.



Diese Reaktion kann- wie ich hier kurz erläutern möchte- auch in das von PEARSON²⁴⁾ in neuerer Zeit vorgeschlagene Klassifizierungsprinzip der "Weichen und Harten Säuren und Basen" (SHAB-Konzept) eingeordnet werden.

Nach dem von SAVILLE²⁵⁾ erweiterten Schema läßt sich eine Vierzentrenreaktion folgendermaßen beschreiben:

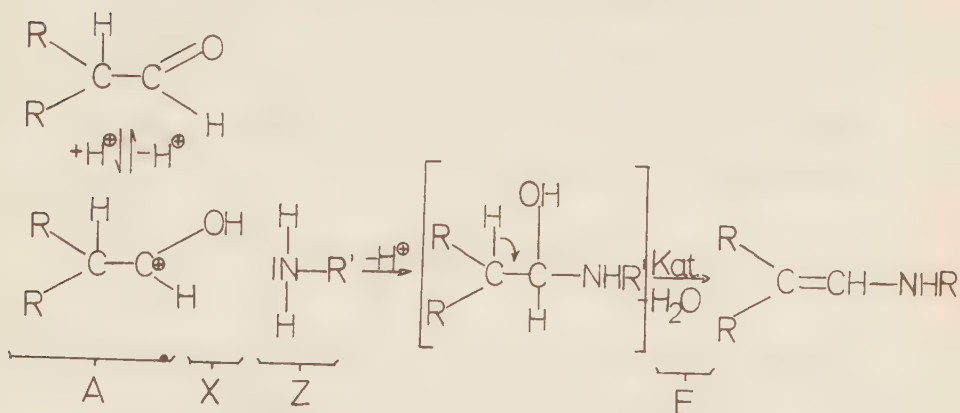


²⁴⁾ R. G. Pearson, J. Amer.chem.Soc. 85,3533 (1963)

²⁵⁾ B. Saville, Angew.Chem. 79,966 (1967)

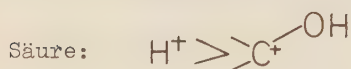
A stellt das elektrophile Zentrum dar, das dem freien Elektronenpaar des Nucleophils Z ein leeres Orbital für eine Bindung zur Verfügung stellt. Das Elektrophil E ist für die Abspaltung von X verantwortlich. Zwischen dem Nucleophil Z und dem Elektrophil A kann nach PEARSON eine Bindung auch dann eintreten, wenn A-X noch nicht gelöst ist, wobei sich im Übergangszustand die A-X-Bindung verlängert.

Für die katalysierte Enamidbildung bedeutet das:



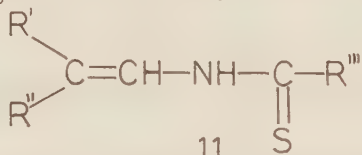
Nach PEARSON sollen vorzugsweise gleichartige Reaktionspartner miteinander reagieren, also harte Basen mit harten Säuren und weiche Basen mit weichen Säuren; ferner gibt es Basen und Säuren, deren Charakter nicht eindeutig der einen oder anderen Kategorie zuzuordnen ist, sie werden "hart-weich" genannt. Nach den bei der Enamidbildung entstehenden Endprodukten müßte nach dem SHAB-Prinzip der harte Basen- bzw. Säurecharakter wie folgt ab-

nehmen:



3. Problemstellung

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Untersuchungen hatten zum Ziel festzustellen, ob sich Thioamide und Thioharnstoffe in ähnlicher Weise mit Aldehyden zu Thioenamid-Derivaten 11 umsetzen lassen, wie das bei den Harnstoff-Abkömmlingen der Fall ist.

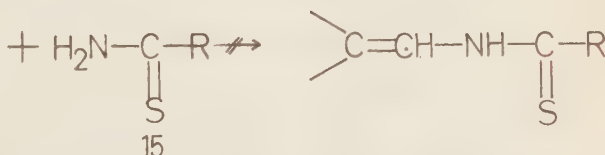
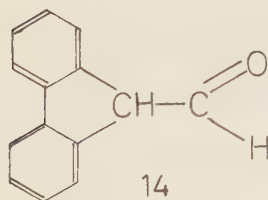
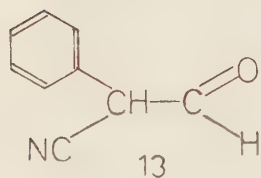
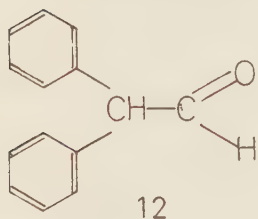


Außerdem sollten die chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften der so gebildeten ungesättigten Thioharnstoff-Derivate untersucht werden, sowie deren Eignung zur Darstellung pharmazeutisch interessanter Heterocyclen.

4. Umsetzungen von Arylacetaldehyden mit Thioamiden

4. 1. Umsetzung mit Thioacetamid

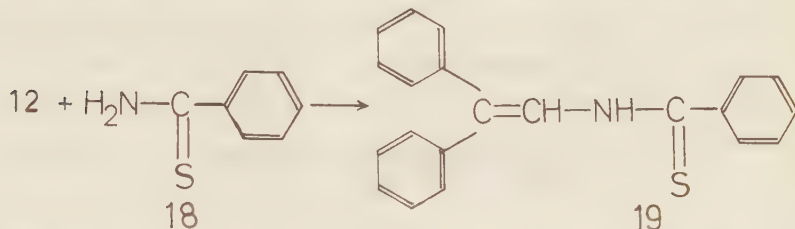
Zur Darstellung von Enamiden aus Aldehyden und Amiden hat sich bisher die Verwendung von Schleppmitteln und Wasserabscheider besonders bewährt^{21c)}. Ich habe versucht, aus Thioacetamid und Arylacetaldehyden die entsprechenden Thio-enamide nach der gleichen Methode darzustellen und habe verschieden hoch siedende Lösungsmittel sowie als Katalysatoren Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Phosphorpentoxid eingesetzt.



In keinem Fall aber konnte das gewünschte Thio-enamid isoliert werden. Meist trat während der Reaktion starker Schwefelwasserstoffgeruch auf, bei Verwendung niedrig siedender Lösungsmittel ließen sich in einigen Fäl-

4. 2. Umsetzung mit Thiobenzamid

Im Gegensatz zu den mit Thioacetamid ausgeführten Reaktionen gelang es mit Thiobenzamid unter Verwendung des Schleppmittels Chloroform ein Thio-enamid herzustellen.



Das UV-Maximum der kristallinen gelben Verbindung zeigt ein Hauptmaximum bei 361 nm (s. Abb.1) und damit eine bathochrome Verschiebung um 50 nm im Vergleich zum Spektrum des schwefelfreien Enamids (1,1-Diphenyl-äthenyl-2-benzamid²²), $\lambda_{\text{max.}}$: 310 nm). Das IR-Spektrum mit einer NH-Bande bei 3470 cm⁻¹ spricht für das Vorliegen eines Enamids (s. Abb.2). Bei einem ebenfalls formulierbaren Azomethan müßte diese NH-Bande fehlen. Das NMR-Spektrum zeigt ein Signal bei δ = 9,0 ppm, das dem NH-Proton zugeordnet werden kann, da es mit D₂O austauschbar ist. Das Proton der -CH= Gruppe erscheint als Dublett bei δ = 8,30 ppm, während die Signale der aromatischen Protonen als Multiplett bei δ = 7,2-7,6 ppm auftreten.

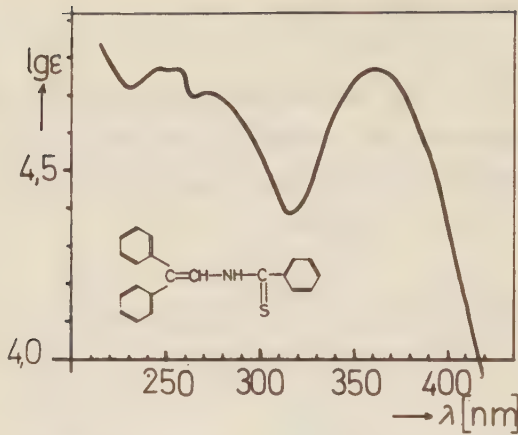


Abb.1: UV-Spektrum von 19

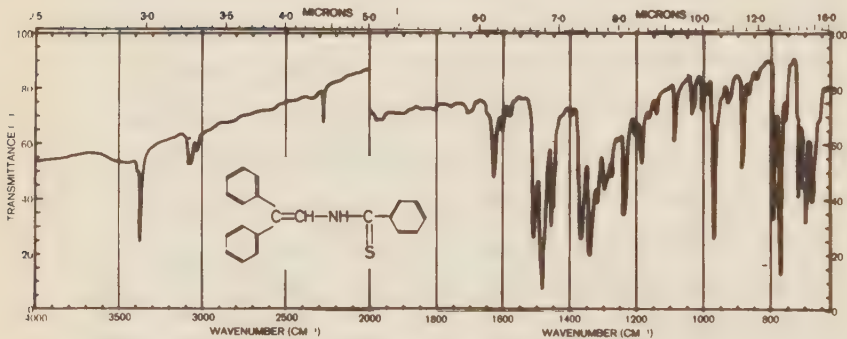


Abb.2: IR-Spektrum von 19

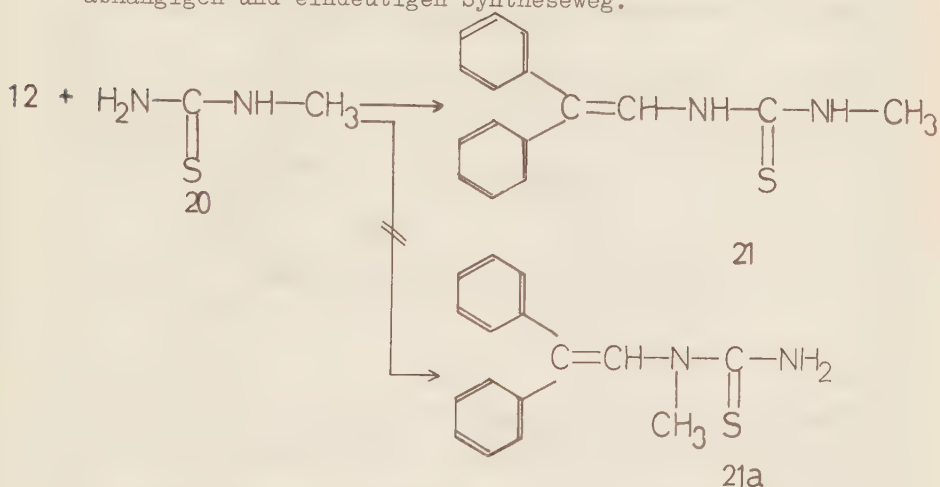
5. Umsetzungen von Methylthioharnstoff mit Arylacetaldehyden

5. 1. Umsetzungen mit Diphenylacetaldehyd

Prinzipiell können bei der Reaktion eines unsymmetrisch substituierten Harnstoff-Derivates mit einem Aldehyd zwei isomere Enamide entstehen. Die Struktur des bei der Kondensation von Diphenylacetaldehyd (12) mit Methyl-

Harnstoff erhaltenen Enamids wurde durch Reaktion des 1,1-Diphenyl-2-carbamidsäurephenylester-äthen mit Methylamin als ein N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2)-harnstoff sichergestellt^{21c)}.

Da in entsprechender Weise bei der Reaktion von N-Methylthioharnstoff mit 12²²⁾ zwei isomere Thio-enamide formulierbar sind, suchte ich zur Darstellung einen unabhängigen und eindeutigen Syntheseweg.

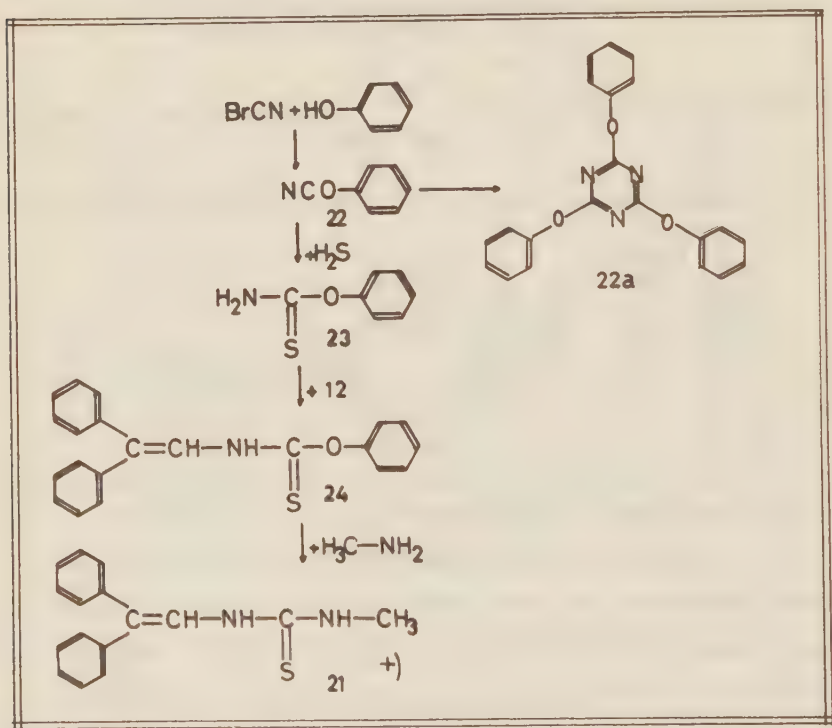


Eine Umwandlung des Thio-enamids **21** in das Enamid mit den üblichen Entschwefelungsmethoden (s. 9,2) gelang zunächst nicht, es wurde stets das Thio-enamid zurückgewonnen.

Für einen zweiten Syntheseweg stellte ich das m.W. bisher noch nicht beschriebene 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylester-äthen **24** durch Kondensation des nach GRIEGAT und PÜTTER³⁰⁾ dargestellten Thiocarbamid-säurephenylesters **23** mit Diphenylacetaldehyd **12** dar.

30) E. Griegat, R. Pütter, Chem.Ber. 97,3014, 3024(1964)

23 wurde erhalten aus dem wenig beständigen Phenylcyanat durch Reaktion mit Schwefelwasserstoff. Als unerwünschtes Nebenprodukt entstand dabei häufig in guten Ausbeuten der schon beschriebene Cyansäuretriphenylester 22a³¹⁾. Durch Umsetzung von 24 mit Methylamin erhielt ich eine Substanz, die dem von NAGAR dargestellten Produkt 21 in allen Eigenschaften entsprach.



+) Abb. des IR-Spektrums von 21 siehe Kap. 11

31) E. Griegat, R. Pütter *Angew.Chem.* 79, 220 (1967)

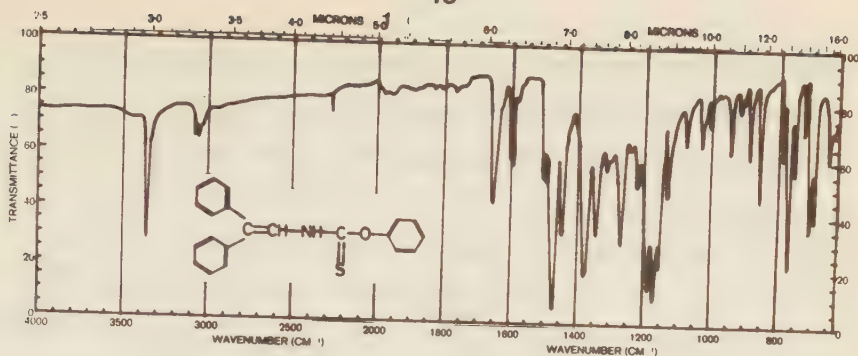
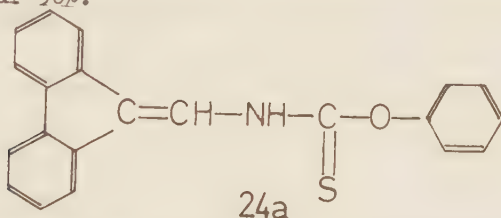


Abb.3 IR-Spektrum von 24

Der Thiocarbamidsäurephenylester²³ ließ sich in Benzol auch mit Formylfluoren zu **24a** umsetzen. Die Ausbeute betrug nur 30%.



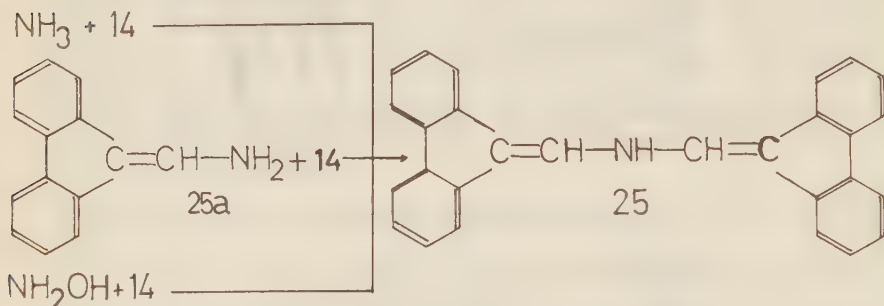
Im Infrarotspektrum zeigt dieser Thiocarbamidsäurephenylester eine scharfe Bande bei 3400 cm^{-1} . Die übrigen physikalischen Eigenschaften siehe im Kapitel 11.

5. 2. Umsetzung mit Formylfluoren

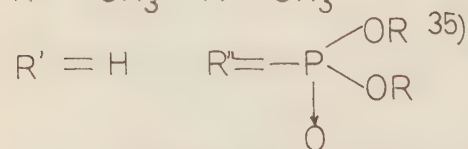
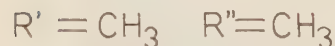
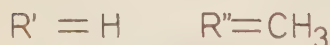
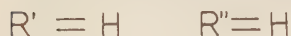
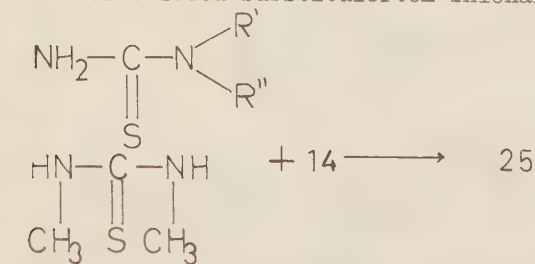
Bei der Umsetzung von Methylthioharnstoff mit Formylfluoren¹⁴ entstand in hochsiedenden Schleppmitteln das schon von WISLICENUS³²⁾ beschriebene Di-Enamin²⁵, das durch Reaktion von Formylfluoren mit Ammoniak, sowie

32) W. Wislicenus, K. Russ, Ber.dtsch.chem.Ges. 43,2719 (1910)

bei der Umsetzung des Enamins **25a** mit **14** entsteht³³⁾. Eigenartigerweise entsteht die Verbindung **25** auch bei der Umsetzung von **14** mit Hydroxylamin³⁴⁾.



Außerdem entstand diese offensichtlich stabile Verbindung **25** bei zahlreichen Umsetzungen des Formylfluorens mit verschiedenen substituierten Thioharnstoffen.

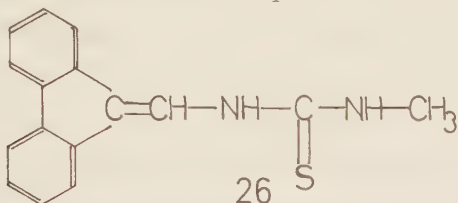


33) I. Von, E. C. Wagner, J. Org. Chemistry **9**, 155 (1944)

34) F. Eiden, W. Seemann, Arch. Pharmaz. **301**, 363 (1968)

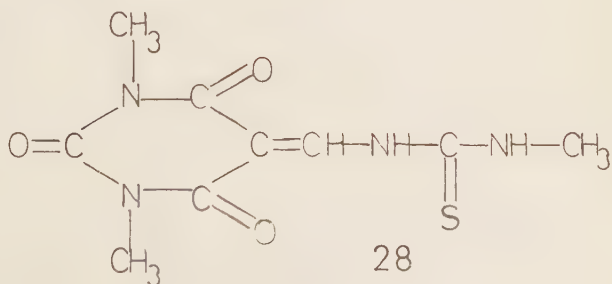
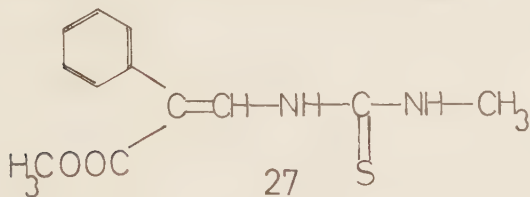
35) E. Schönduve, Dissertation F. U. Berlin 1968

Dagegen entstand bei Verwendung eines niedrig siedenden Schleppmittels (Chloroform) in guten Ausbeuten aus Formylfluoren und Methylthioharnstoff der gesuchte N-Methyl-N'-(9-Fluorenmethylen-)thioharnstoff **26**, eine kristalline gelbe Verbindung, deren optische Daten (s. Kapitel 11) für die angegebene Struktur sprechen.



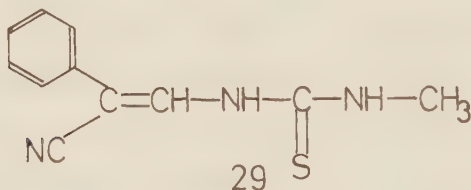
5. 3. Umsetzung mit Phenylcarbmethoxyacetaldehyd und Formylbarbitursäure

Auch aus Phenylcarbmethoxyacetaldehyd und Formylbarbitursäure konnten mit Methylthioharnstoff die entsprechenden Thio-enamide **27** und **28** dargestellt werden. Die optischen Eigenschaften (siehe Kapitel 11) entsprechen den für diese Formulierung erwarteten Werten.



5. 4. Umsetzung mit Phenylcyanacetaldehyd

Die Umsetzung von Methylthioharnstoff und Phenylcyanacetaldehyd ¹³ gelang nicht ohne weiteres. Eine befriedigende Wasserabspaltung trat nur in siedendem Amylalkohol als Schleppmittel ein, wobei die verschiedenen Ansätze unterschiedliche Reaktionsprodukte lieferten, deren IR-Spektren nicht übereinstimmten, z.B. fehlten bei einigen Spektren die zu erwartenden CN-Banden. Die Darstellung von **29** gelang jedoch in 30%iger Ausbeute, wenn auf eine vollständige Wasserabspaltung verzichtet wurde und die Reaktion nach etwa 40 Minuten abgebrochen wurde.



6. Darstellung von 1-N-Methyl-2-thio-5-phenyl-uracil
aus Phenylcyanacetaldehyd bzw. Phenylcarbomethoxy-
acetaldehyd

6. 1.

Bei der Umsetzung von Phenylcyanacetaldehyd mit Methylthioharnstoff entstand das unter 5. 4. beschriebene Thio-enamid **29** (Fp.: 243-247°). Bei verschiedenen Ansätzen konnte jedoch eine bei 263° schmelzende Substanz **30** isoliert werden. Den Elementaranalysen nach besaß die höher schmelzende Verbindung einen geringeren Stickstoffgehalt als das Thio-enamid **29** während die osmometrisch bestimmten Molekulargewichte praktisch gleich waren. Die Ultraviolett-spektren beider Verbindungen (Abb.4) zeigen fast gleiche Hauptmaxima **29** bei 317 nm und **30** bei 314 nm, sie unterscheiden sich jedoch in einer um 10 nm bathochromen Verschiebung der Schulter (**29** bei 276 nm **30** bei 288 nm).

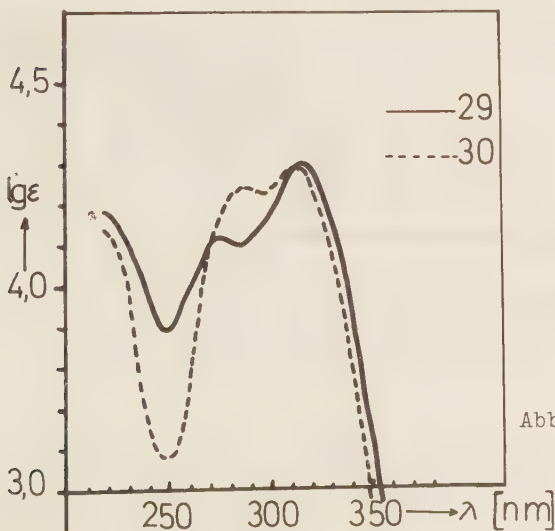


Abb.4 UV-Spektrum
 von 29 + 30

Das Infrarotspektrum der bei 263° schmelzenden Verbindung³⁰ zeigt, daß sich die NH-Valenzschwingung im Wesentlichen auf eine breite Bande bei 3220 cm^{-1} beschränkt und die im Spektrum der Verbindung²⁹ auftretende Nitrilbande bei 2225 cm^{-1} nicht mehr vorhanden ist. Aus dem "Finger-print"-gebiet konnten keine zusätzlichen eindeutigen Informationen gewonnen werden.

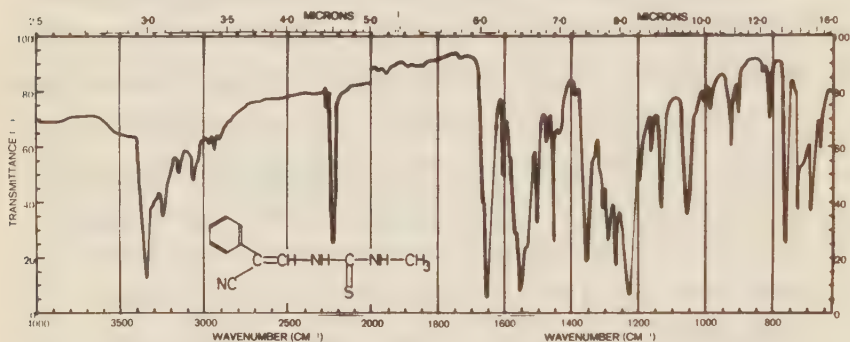


Abb.5 IR-Spektrum von 29

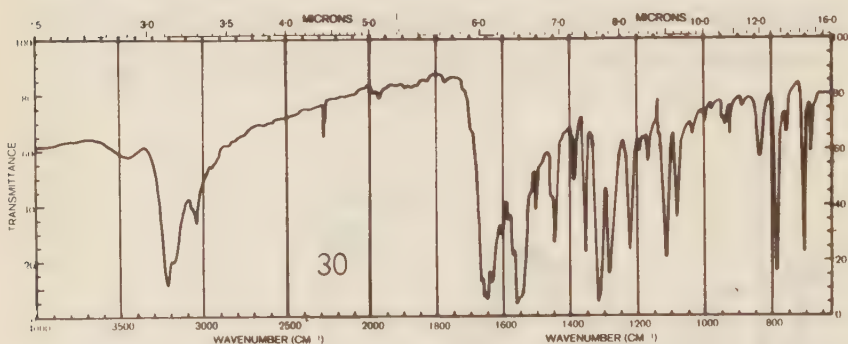


Abb.6 IR-Spektrum von 30

Dünnschichtchromatographisch konnte nachgewiesen werden, daß beim Erhitzen von Phenylcyanacetaldehyd und Methylthioharnstoff in Amylalkohol Verbindung 30 erst nach zweistündigem Erhitzen gebildet wurde und daß bei langem Erhitzen der Reaktionspartner die Ausbeute von 29 abnahm. Eine maximale Ausbeute von 29 (55%) erreichte ich nach einer Reaktionszeit von 40 Minuten.

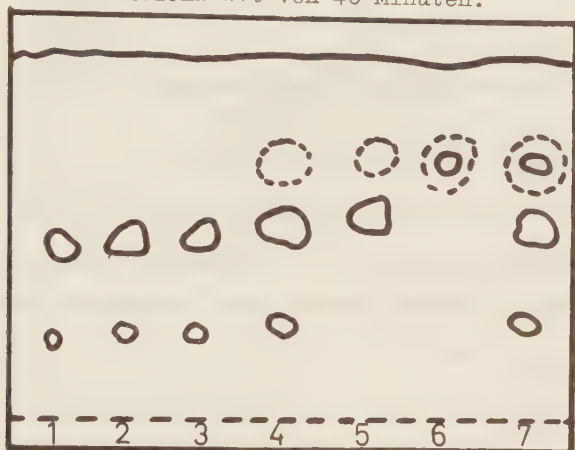


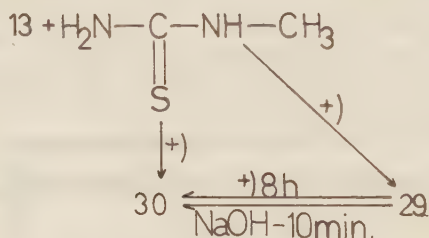
Abb.7 Dünnschichtchromatogramm der Substanzen 29 und 30⁺⁾

- 1)Substanz 29
- 2)Phenylcyanacetaldehyd und Methylthioharnstoff
in Amylalkohol nach 1/2 Std.
- 3)nach 1 1/2 Std.
- 4)nach 2 Std.
- 5)nach 6 Std.
- 6)nach ca. 8 Std. die isolierte Substanz 30
- 7)Substanz 29 und 30

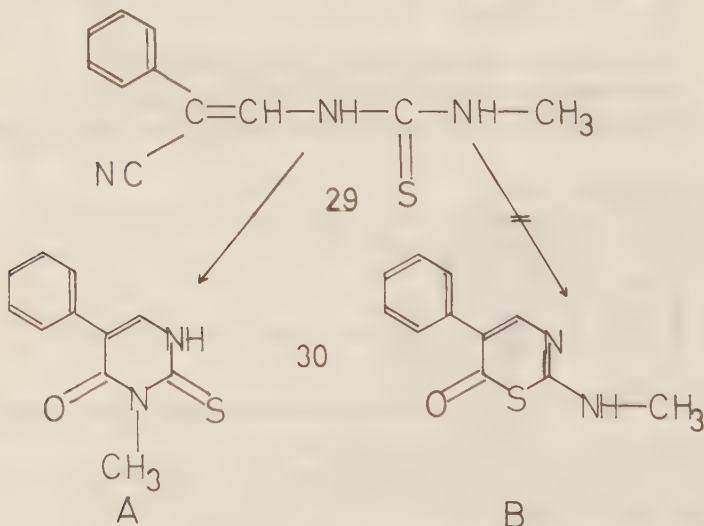
+) Fließmittel: Benzol 95 T.-Aceton 5 T.
Nach dem Besprühen mit salpetersaurer 1%iger Silbernitratlösung erschien nach 24 Stunden auf der dann dunkel gefärbten Platte ein heller Hof um die markierten Flecken (punktierte Linie).

weitere Angaben siehe: Praktischer Teil -
Allgemeine Methoden

Die gleiche Substanz **30** wurde gewonnen, wenn das vorher isolierte Thio-enamid **29** acht Stunden lang in Amylalkohol oder 10 Minuten in äthanolischer Natronlauge erhitzt wurde.



Elementaranalysen und IR-Spektren lassen vermuten, daß die unbekannte Substanz durch Hydrolyse der Nitrilgruppe und intramolekulare Wasserabspaltung entstanden ist. Für das Endprodukt wären demnach zwei Strukturen denkbar:



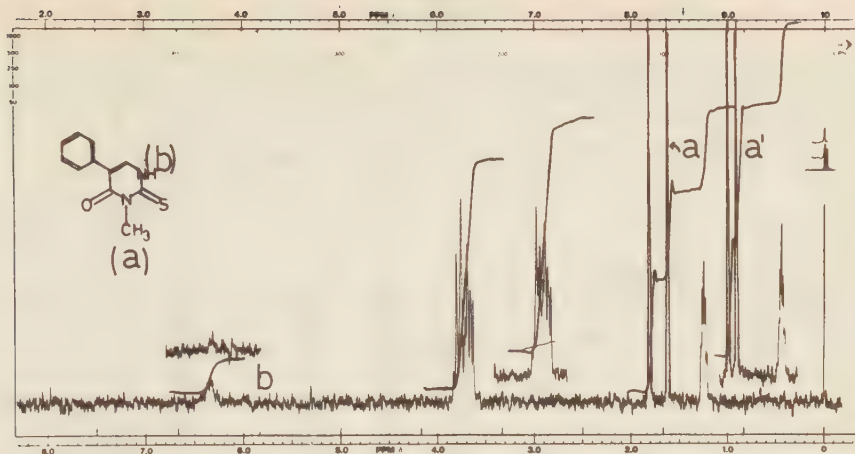


Abb.8 NMR-Spektrum von 30 (gemessen in DMSO)

Die richtige Struktur konnte mit Hilfe der NMR-Spektren ermittelt werden. Das in Abb.8 sichtbare Signal bei (b) $\delta = 6,3$ ppm ist einem NH-Proton zuzuordnen, es verschwindet nach Einwirkung von Deuteriumoxid. Die Methylgruppe a erscheint nur als Singulett, das auch nach der Deuteriooxid-Einwirkung unverändert bleibt a'. NH- und Methylgruppe können also nicht benachbart sein, da sonst die Methylgruppe als Dublett auftreten würde, das sich nach dem D₂O-Umtausch zum Singulett umwandeln sollte, wie das am Beispiel des Spektrums von Verbindung 29 in Abbildung 9 gezeigt wird. Demnach besitzt die Verbindung 30 die Struktur A, d.h. es ist ein Thio-uracil und nicht ein 1,3-Thiazin entstanden, wie auch ein Vergleich von Abbildung 8 mit Abbildung 10, dem Spektrum eines bereits beschriebenen Thiouracils, zeigt.³⁶⁾

36) W. Anderson, J. F. Halverstadt, W. H. Miller, R. O. Roblin J.Amer.chem.Soc. 67,2197 (1945)

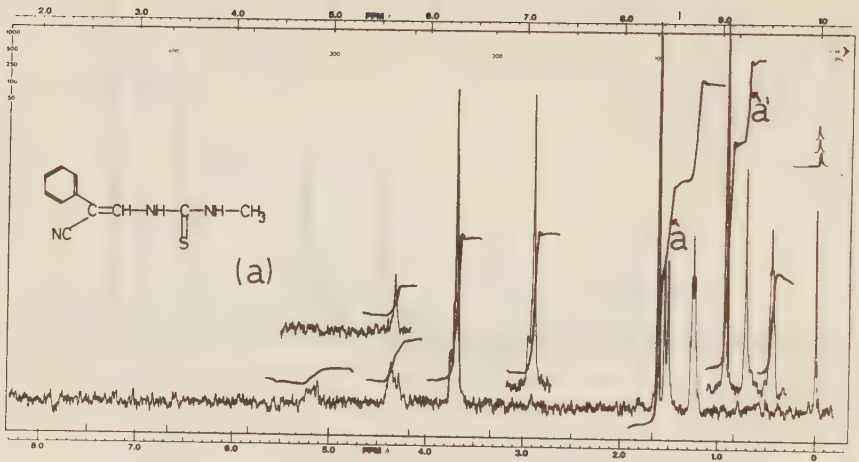


Abb. 9 NMR-Spektrum von 29 (gemessen in DMSO)

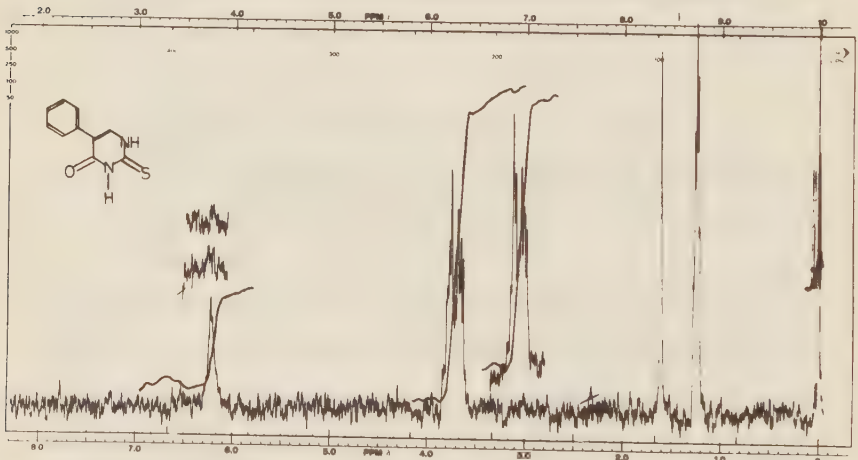
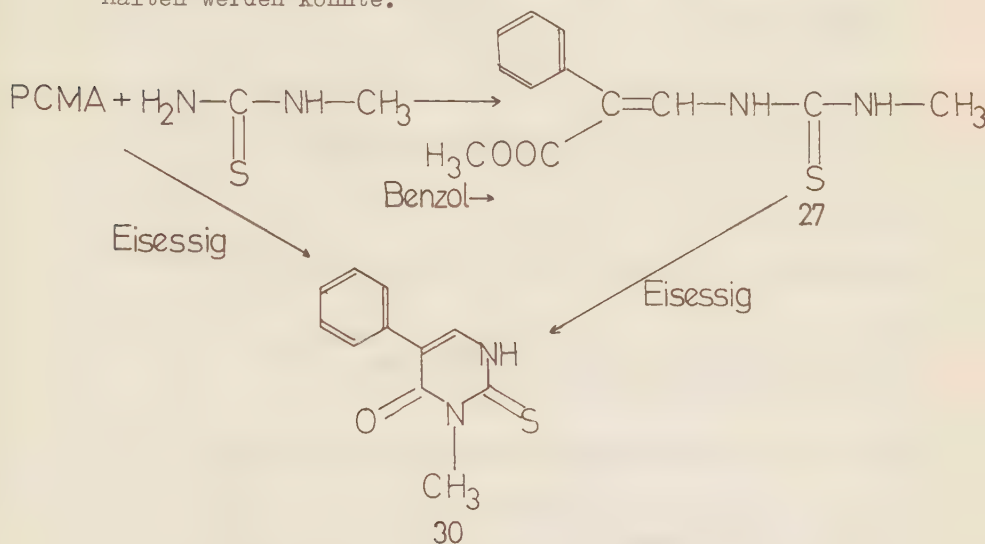


Abb. 10 NMR-Spektrum von 30a (gemessen in DMSO)

6. 2.

Beim Erhitzen von Phenylcarbmethoxyacetaldehyd (PCMA) und Methylthioharnstoff in Benzol entstand das unter 5.3 be-

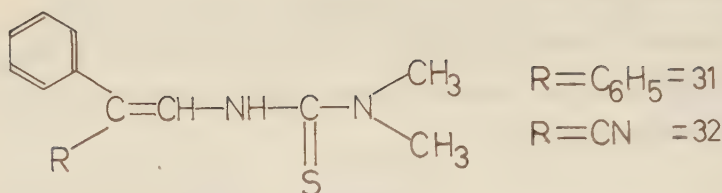
schriebene Thio-enamid 27. In Eisessig erhitzt ergaben die gleichen Ausgangsprodukte das oben beschriebene Thio-uracil 30, das auch beim Erhitzen von 27 in Eisessig erhalten werden konnte.



7. Umsetzungen substituierter Acetaldehyde mit verschiedenen Harnstoffen und Thioharnstoffen

7. 1. Reaktionen mit N,N-Dimethylthioharnstoff

Nach Einwirkung von Diphenylacetaldehyd bzw. Phenylcyanacetaldehyd auf N,N-Dimethylthioharnstoff erhielt ich die entsprechenden Thio-enamide 31 bzw. 32. Die Reaktion mit Formylfluoren ergab das Di-Enamin 25 (s. Kapitel 5. 2.). Spektren der Verbindungen 31 und 32 siehe Kapitel 11.

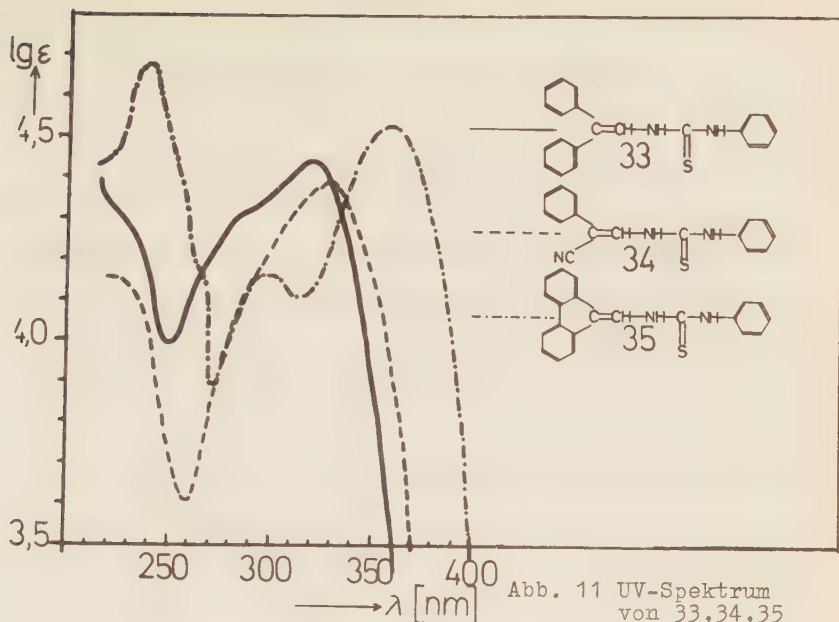


7. 2. Reaktionen mit N,N-Dimethylthioharnstoff

Es gelang in keinem Fall N,N-Dimethylthioharnstoff mit substituierten Acetaldehyden zur Reaktion zu bringen.

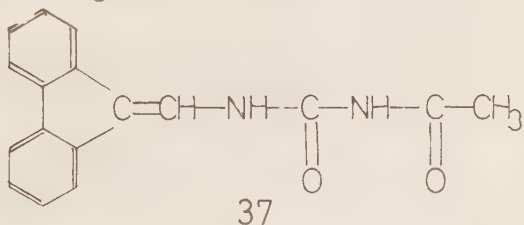
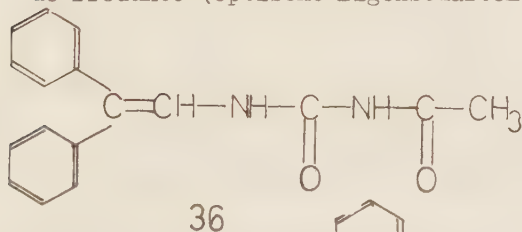
7. 3. Reaktionen mit Phenylthioharnstoff

Mit Phenylthioharnstoff reagierten Diphenylacetaldehyd, Phenylcyanacetaldehyd und Formylfluoren zu den bisher noch nicht beschriebenen Thio-enamiden 33, 34 und 35. Wie die UV-Spektren dieser Verbindungen zeigen (Abb.11), hängt die Lage der Hauptmaxima vom eingesetzten Aldehyd ab. Im Vergleich zu den Spektren der entsprechenden Harnstoffverbindungen sind die Maxima der hier gezeigten Kurven bathochrom verschoben (s.Kapitel 11)



7. 4. Reaktionen mit Monoacetylarnstoff

Die aus Monoacetylarnstoff und Arylacetaldehyden dargestellten Enamide sind m.W. bisher ebenfalls noch nicht beschrieben worden. Nach der Schleppmittelmethode erhielt ich in nicht sehr befriedigenden Ausbeuten folgende Produkte (optische Eigenschaften s. Kapitel 11):



7. 5. Umsetzung mit Acetylthioharnstoff

7. 5. 1. Zur Darstellung des Acetylthioharnstoffs

Da Acetylthioharnstoffderivate nach REYNAUD³⁷⁾ und anderen Autoren in vitro und in vivo Versuchen antibakterielle Eigenschaften gezeigt hatten, versuchte ich Acetylthioharnstoff mit Arylacetaldehyden zu Acetyl-thio-enamiden umzusetzen.

Zur Darstellung des Monoacetylthioharnstoffs setzte ich nach einer Vorschrift von MOORE und CROSSLEY³⁸⁾ Thioharnstoff und Acetylchlorid um. Bei verschiedenen Ansätzen erhielt ich aber neben den in der Literatur beschriebenen bei 165° schmelzenden weißen Rhomben ein gelbes Produkt, das einen Schmelzpunkt von 154° zeigte³⁹⁾.

Offensichtlich sind in neuerer Zeit Untersuchungen über die Acetylierung von Thioharnstoff nicht beschrieben worden. KOHMANN⁴⁰⁾ und HUGERSHOFF⁴¹⁾ haben berichtet, daß das gelbe Produkt (Fp. 154°) sich nach 4-stündigem Erhitzen in das Monoacetylderivat umwandeln läßt. Andererseits fand HUGERSHOFF, daß beim Lösen von Monoacetyl- und Diacetylthioharnstoff in heißem Alkohol bei anschließendem Erkalten das gelbe Produkt entsteht, das eine Summen-

37) P. Reynaud, R. C. Moreau, u. Mitarb. Chim. Ther. 1966, 421

38) M. L. Moore, F. S. Crossley, J. Amer. chem. Soc. 62, 3274 (1940)

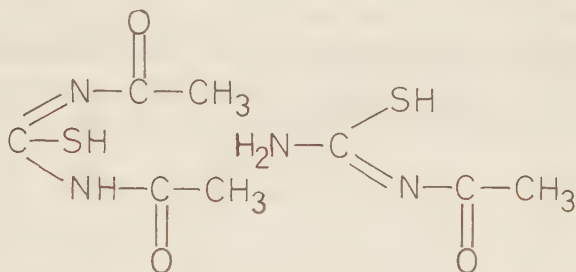
39) REID hatte in einer zusammenfassenden Darstellung über Thioharnstoffe schon auf diese Eigenschaft des Thioharnstoffs bei der Acetylierung hingewiesen und vornehmlich ältere Literatur zitiert:

E. E. Reid, Organic Chemistry of Bivalent Sulfur, Chem. Publishing Co. New York 1963, Band 5, S. 34

40) E. F. Kohmann, J. Amer. chem. Soc. 37, 2130 (1915)

41) A. Hugershoff, Ber. dtsch. chem. Ges. 58, 2477 (1925)

formel von $C_8H_{14}O_3N_4S_2$ besitzen soll. Danach haben sich offensichtlich zwei Thioharnstoffmoleküle mit drei Acetylresten umgesetzt (das Produkt wurde "Triacetylthioharnstoff" genannt). Auf Grund eingehender chemischer Untersuchungen zog HUGERSHOFF den Schluß, daß das gelbe Produkt nicht einheitlich ist, sondern als Anlagerungsprodukt wie folgt zu formulieren ist:



Eine entsprechende Harnstoffanlagerungsverbindung konnte nicht dargestellt werden.

Ich fand, daß bei dem Versuch, die Xanthyllderivate der drei Verbindungen darzustellen, jeweils das gleiche Endprodukt entstanden war³⁸.

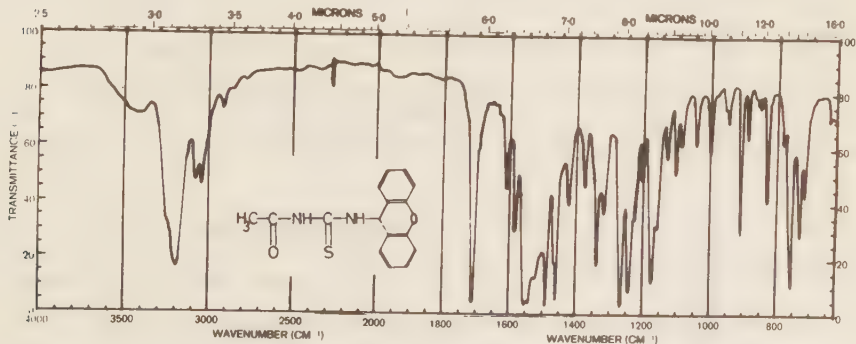


Abb.12 IR-Spektrum von 38

Die UV-Spektren der drei Acetylthioharnstoffe unterscheiden sich durch die Lage ihrer Hauptmaxima (39a = 273 nm, 39b = 276 nm, 39c = 285 nm).

Im IR-Spektrum tauchen mehrere NH-Valenzschwingungen im Bereich 3430 cm^{-1} bis 3100 cm^{-1} auf (s. Abb. 13). Nach WILLIAMS und FLEMING⁴²⁾ dürften in diesem Bereich bei primären und sekundären Amiden ohnehin mehrere Bande vorhanden sein, die beim Vorliegen von Thioamiden bis 3150 cm^{-1} erniedrigt werden können.

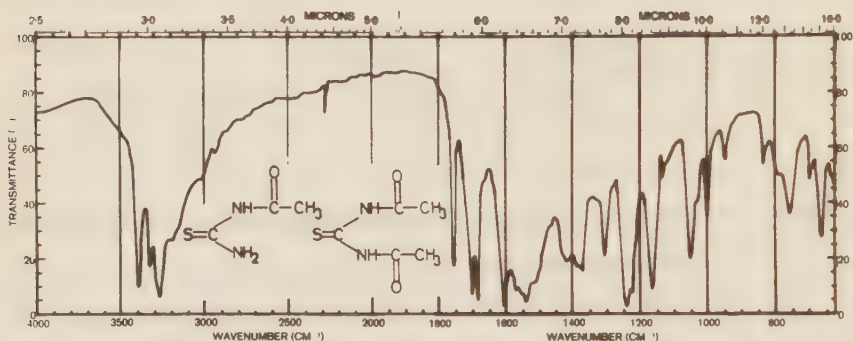
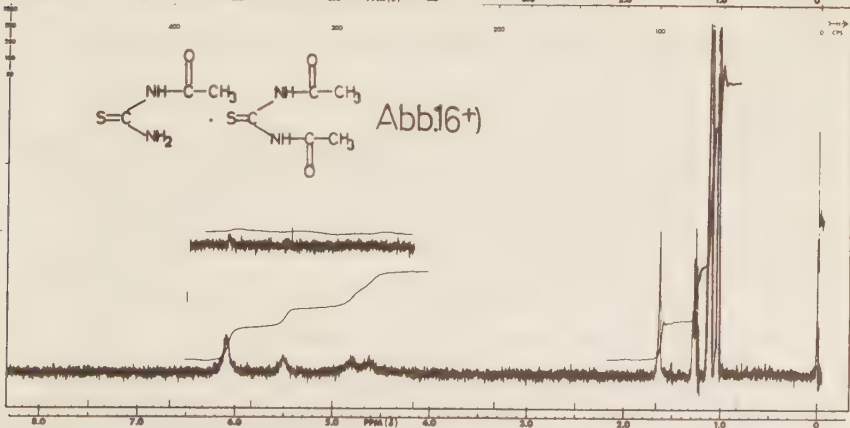
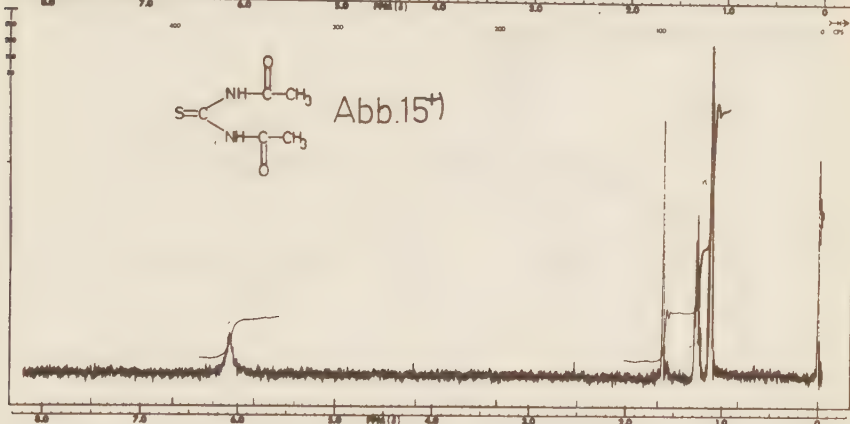
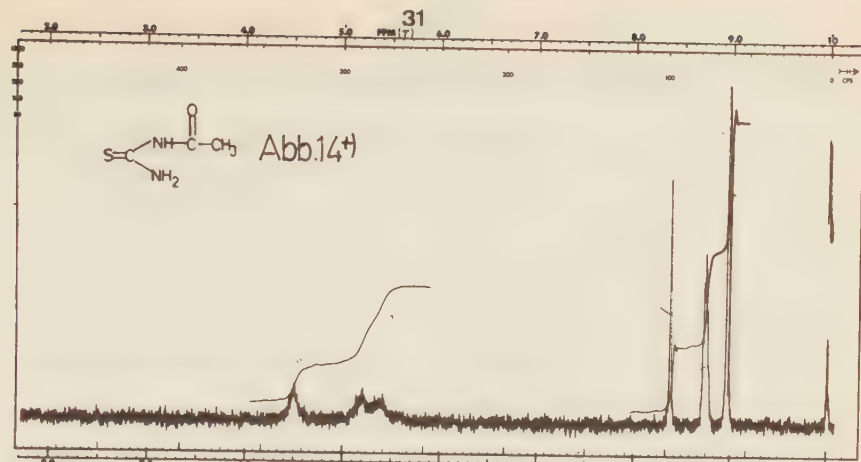


Abb. 13 IR-Spektrum von 39b

Das NMR-Spektrum des Monoacetylthioharnstoffs 39a zeigt neben den Signalen des Lösungsmittels DMSO Banden der $-\text{C}-\text{CH}_3$ Gruppe bei $\delta = 1,0$ ppm, sowie Signale der austauschbaren NH-, bzw. $-\text{NH}_2$ Protonen bei $\delta = 5,5$ ppm und 4,5-4,7 ppm (s. Abb. 14).

Der symmetrisch substituierte Diacetylthioharnstoff dagegen zeigt Signale der $-\text{C}-\text{CH}_3$ Protonen bei $\delta = 1,1$ ppm, die der beiden NH-Protonen bei 6,1 ppm (Abb. 15). Im Spektrum des "Triacetylderivates" findet man $-\text{NH}-$ Signale im Verhältnis 2:1:2 und $-\text{CH}_3$ Signale im Verhältnis 6:3 bei den oben angegebenen chemischen Verschiebungen (s. Abb. 16).



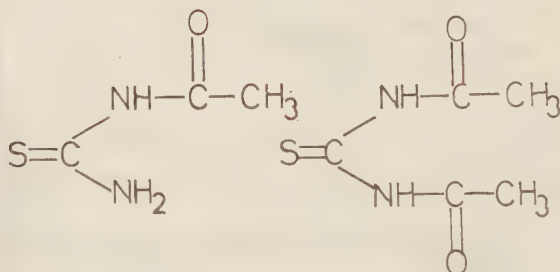
+) nähere Angaben nächste Seite

zu den Abbildungen: 14 NMR-Spektrum von 39a (in DMSO)

15 NMR-Spektrum von 39c (in DMSO)

16 NMR-Spektrum von 39b (in DMSO)

Somit kann festgestellt werden, daß die Substanz 39b nicht als chemisch einheitliche Verbindung vorliegt, sondern unter Beibehaltung der Protonenbindungen - wie in den Mono- bzw. Diacetylthioharnstoff-Derivaten - eine Anlagerungsverbindung angenommen werden kann, die jedoch im Gegensatz zu den Vorstellungen von HUGERSHOFF wie folgt formuliert werden sollte:



7. 5. 2. Umsetzungen des Acetylthioharnstoffs

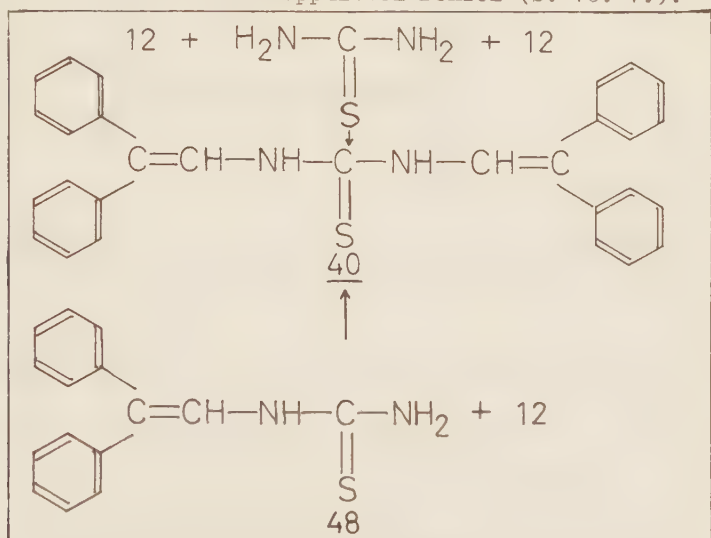
Die Umsetzung von Diphenylacetaldehyd, Phenylcyanacetaldehyd und Formylfluoren mit Acetylthioharnstoff gelang nach keiner der bisher angegebenen Methoden. In den meisten Fällen wurden nach mehrtägiger Reaktionsdauer die Ausgangsstoffe oder harzige, nicht näher identifizierbare Produkte erhalten.

42) D. H. Williams, J. Fleming, Spektroskopische Methoden in der organ. Chemie, G. Thieme Verlag Stuttgart (1968)

8. Darstellung von Bis-äthenyl-thioharnstoff-Derivaten

8. 1. Reaktionsprodukt aus Diphenylacetaldehyd und Thioharnstoff

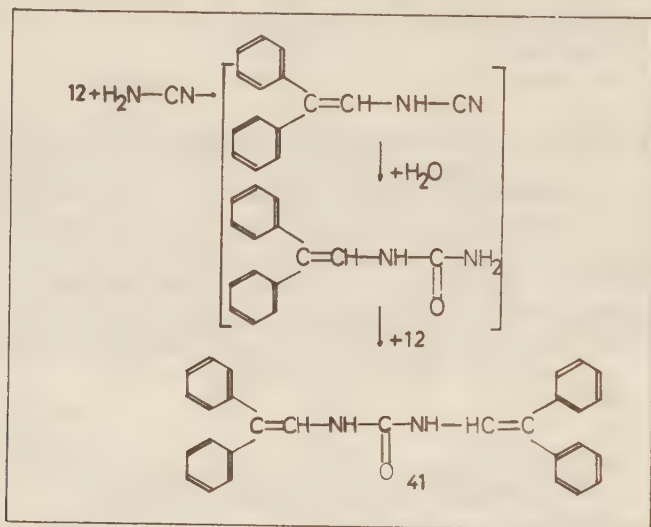
Durch Erhitzen von Diphenylacetaldehyd **12** und Thioharnstoff in Eisessig im Molverhältnis 2:1 stellte NAGAR²²⁾ das N,N'-Bis-äthenyl-thioharnstoff-Derivat **40** her. Ich erhielt das gleiche Produkt durch Reaktion des Thio-enamids **48** mit **12** im Schleppmittel Benzol (s. 10. 1.).



8. 2. Reaktion von Diphenylacetaldehyd mit Cyanamid

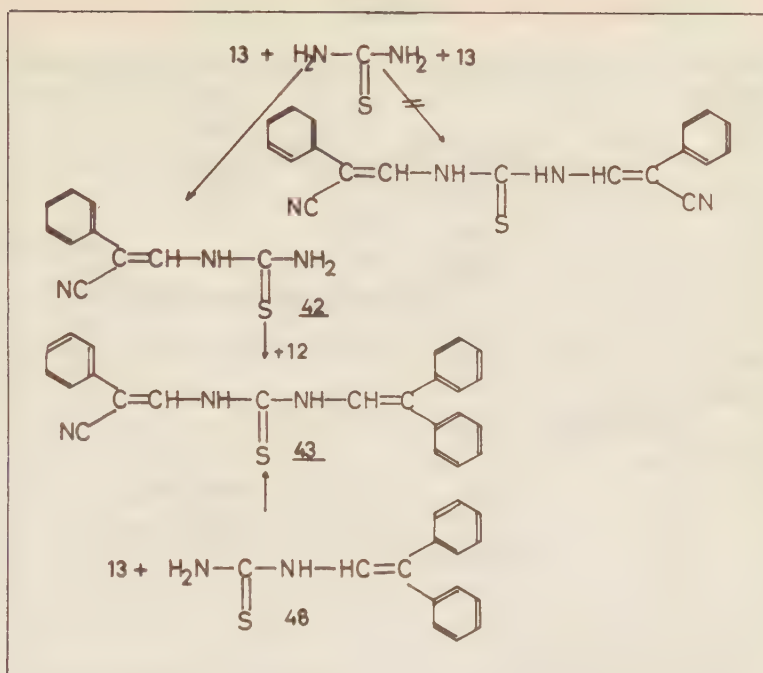
Bei der Umsetzung von Diphenylacetaldehyd **12** und Cyanamid entstanden nach der Schleppmittelmethode harzige, nicht identifizierbare Produkte. Beim Erhitzen der Reaktionspartner in Eisessig, erhielt ich ein Produkt, das nicht das erwartete Nitril war, sondern das symmetrische,

schon von NAGAR²²⁾ beschriebene Harnstoff-Derivat 41 ,
das hier wahrscheinlich in folgender Weise entstanden war:



8. 3. Umsetzung aus Phenylcyanacetaldehyd und Thioharnstoff

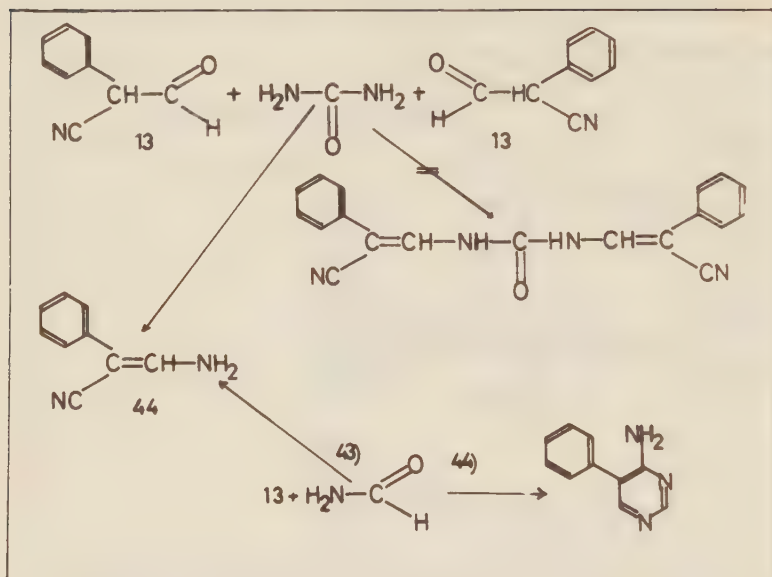
Phenylcyanacetaldehyd 13 reagierte mit unsubstituiertem Thioharnstoff in niedrig siedenden Schlepplmitteln überhaupt nicht. Es konnten nur die Ausgangsprodukte isoliert werden. In Eisessig erhitzt, färbte sich die Lösung rot und es wurden nur nicht näher identifizierbare harzige Produkte isoliert. Lediglich bei Anwendung des Schlepplmittels Amylalkohol entstand das einseitig substituierte Thio-enamid 42 , das wiederum mit Diphenylacetaldehyd 12 zu dem asymmetrisch substituierten Thio-enamid 43 kondensierte. Das gleiche Thio-enamid erhielt ich bei der Kondensation von Phenylcyanacetaldehyd 13 mit 48 (s. 10.1.)



8. 4. Umsetzung aus Phenylcyanacetaldehyd und Harnstoff

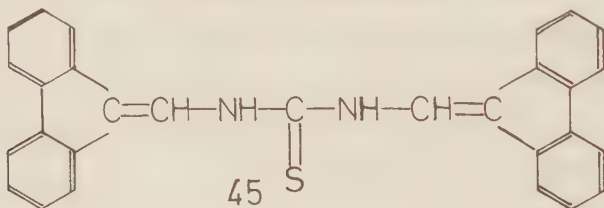
Ich versuchte nun aus Phenylcyanacetaldehyd und Harnstoff das entsprechende symmetrisch substituierte Harnstoff-Derivat herzustellen. Phenylcyanacetaldehyd und Harnstoff wurden in Amylalkohol im Verhältnis 2:1 umgesetzt, jedoch erhielt ich nicht das gewünschte Produkt. Es entstand das schon beschriebene 1-Phenyl-1-cyan-äthenyl-2-amin⁴⁴, das auch aus Phenylcyanacetaldehyd und Formamid in Amylalkohol erhalten wurde⁴³).

43) F. Eiden, B. S. Nagar (s.21 d)



8. 4. Reaktionsprodukt aus Formylfluoren und Thioharnstoff

Aus Formylfluoren und Thioharnstoff, im Verhältnis 2:1 in heißem Eisessig gelöst, entstand nach kurzem Erhitzen unter Rückfluß in guten Ausbeuten ein gelb gefärbtes Produkt, das ebenfalls als zweifach substituiertes Thio-ena- mid formuliert werden kann (Spektrendaten s. Kapitel 11)



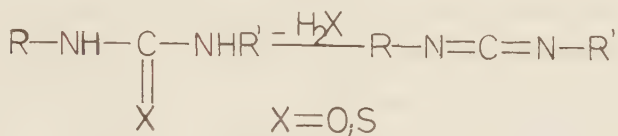
44) Wie NOVELLI und Mitarb. vor kurzem gezeigt haben, entsteht beim Erhitzen von Phenylcyanacetaldehyd und Formamid im Überschuß auf 180° ein 4-Amino-5-phenylpyrimidin.

A. Novelli, A.P.G.V. de Varela, J-D. Bonafede
Tetrahedron (London) 24, (6) 2481 (1968)

9. Umwandlung der Äthenyl-Thioharnstoffe

9. 1. Versuche zur Darstellung von Carbodiimiden

Erst in jüngerer Zeit sind aus symmetrisch und asymmetrisch substituierten Harnstoffen und Thioharnstoffen entsprechend substituierte Carbodiimide dargestellt worden⁴⁵⁾.



Am häufigsten dienten zur Abspaltung von Wasser oder Schwefelwasserstoff Metalloxyde, wie Bleioxyd und Quecksilberoxyd⁴⁶⁾. Die Vorschriften weichen im wesentlichen kaum voneinander ab, meist wird ein zwei- dreifacher Überschuß Quecksilberoxyd angegeben, die Reaktionszeiten betragen bis zu 20 Stunden.

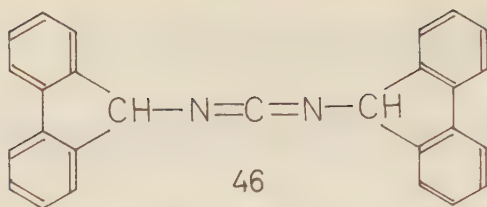
Ich wollte aus den von mir dargestellten substituierten Thioharnstoffen, vor allen Dingen den N,N'-Bis-äthenylthioharnstoffen, Carbodiimide darstellen.

JOCHIMS⁴⁷⁾ hatte einen symmetrisch substituierten Thioharnstoff, der den von mir dargestellten Bis-äthenylthioharnstoffen ähnlich ist, in das entsprechende Carbodiimid ⁴⁶ mit Quecksilberoxyd umgewandelt.

45) Zusammenfassende Übersicht:
F-Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, Chem.Rev. 67,107 (1967)

46) J. Sheehan, J. J. Hlavka, J. Org. Chemistry 21,439 (1956)

47) J. C. Jochims, Chem.Ber. 98,2128 (1965)



Ich setzte die sorgfältig getrockneten Thio-enamide²¹, 29, 40 bzw. 45 unter verschiedenen in der Literatur angegebenen Bedingungen um, gelangte jedoch in keinem Fall zu einem positiven Ergebnis. Es wurden die Ausgangsprodukte in unveränderter Form erhalten. Eine Ausnahme bildeten die Thio-enamide 21 und 40 (siehe dazu 9. 2.). In gleicher Weise versagte die Methode nach SCHLACK⁴⁸⁾, wobei Schwefelwasserstoff mit Natriumamid abgespalten wurde, sowie die von HARKE⁴⁹⁾ beschriebene Methode, bei der acylierte Carbodiimide verwandt wurden.

9. 2. Versuche zur Darstellung von Äthenyl-Harnstoffen

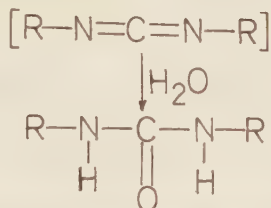
Nach zahlreichen Methoden können Thioharnstoffe in die entsprechenden Harnstoffe umgewandelt werden⁵⁰⁾. Die Entschwefelung wird entweder mit Metalloxiden oder mit alkalischer H_2O_2 -Lösung vorgenommen. Die Methoden der Thioharnstoff-Harnstoff-Umwandlung unterscheiden sich von den Verfahren zur Darstellung von Carbodiimiden lediglich dadurch, daß nicht unter ausdrücklichem Ausschluß von Wasser gearbeitet wird. Offensichtlich verläuft der

48) P. Schlack, G. Keil, Liebigs Ann.Chem. 661, 164 (1963)

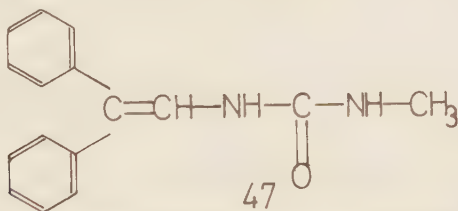
49) K. Hartke, E. Palon, Chem.Ber. 99, 3155 (1966)

50) Übersicht siehe 20) Band 9, S.800

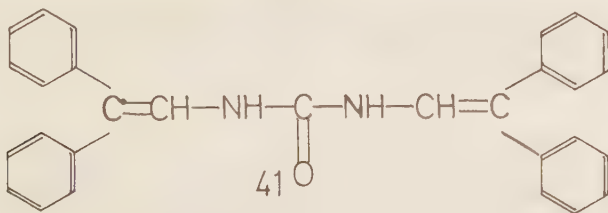
Schwefel-Sauerstoff-Austausch über das leicht hydrolysierbare Carbodiimid.



Ich fand, daß trotz sorgfältigen Wasserausschlusses bei der Umwandlung von Äthenyl-thioharnstoffen in die entsprechenden Harnstoff-Derivate (nach der Methode von SHEEHAN⁴⁶) mit Quecksilberoxid in Aceton das Enamid ⁴⁷ entstand, das schon von NAGAR²²) auf anderem Wege dargestellt worden war.



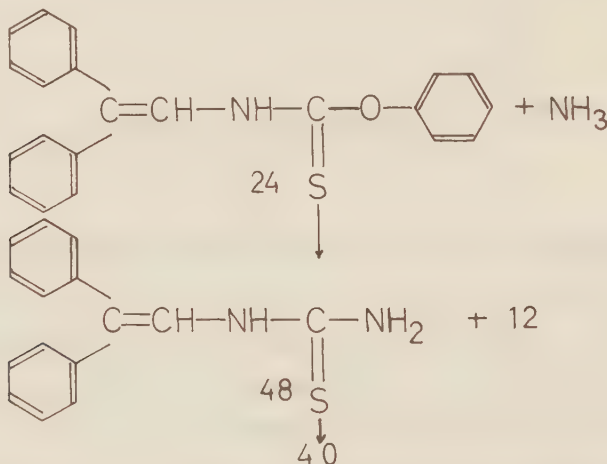
Diese Methode blieb bei den zahlreichen Versuchen, durch Entschwefelung Enamide darzustellen, die einzig durchführbare. In gleicher Weise ließ sich das symmetrische Thio-enamid ⁴⁰ in das entsprechende Enamid ⁴¹ umwandeln, jedoch war auch hier die Ausbeute sehr gering.



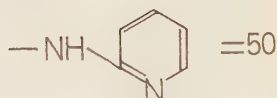
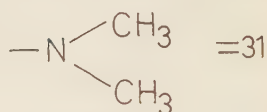
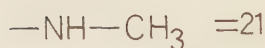
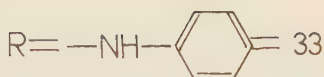
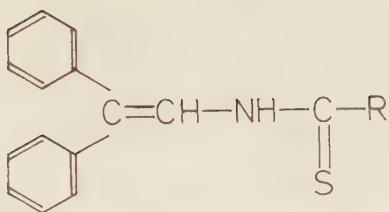
10. Umsetzungen mit 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäure-
phenylester-äthen

10. 1. Reaktion mit Aminen

Die Substanz 24 eignete sich als Ausgangsprodukt zur Darstellung von einigen bisher noch nicht beschriebenen Thioenamiden. Diese entstanden in guten Ausbeuten durch Umsetzung von 24 mit Aminen. So gelang es mit Ammoniak den einseitig substituierten Thioharnstoff 48 darzustellen, der sich wiederum mit Diphenylacetaldehyd 12 zu dem Bisäthenyl-thioharnstoff 40 umsetzen ließ.

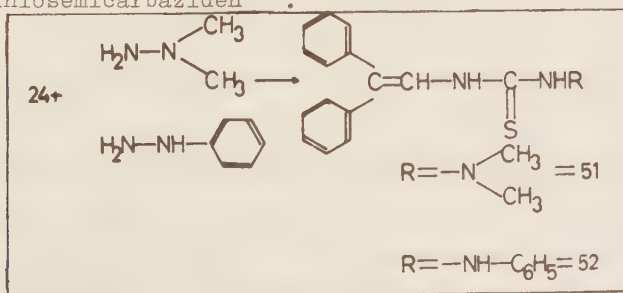


Nach der gleichen Methode D wurden folgende Thio-ena-
mide dargestellt:



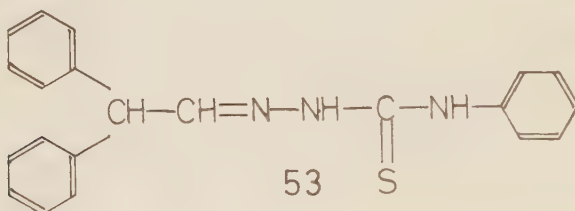
10. 2. Reaktion mit Hydrazinen

Durch die Umsetzung von ²⁴ mit Hydrazinen, die zur vollständigen Umsetzung längere Reaktionszeiten in Alkohol erforderten, gelang in zwei weiteren Fällen die Darstellung von Thiosemicarbaziden⁵¹⁾.



- 51) Die Hydrazinolyse von Mono- und Dithiocarbamidsäurederivaten ist von JENSEN und Mitarbeitern in einer Zusammenfassung über Thiosemicarbazide ebenfalls beschrieben: K. A. Jensen, U. Anthoni, B. Kags, Ch. Larsen, C.Th. Pedersen, Acta chem.scand. 22,1 (1968)

Eine Synthese von **52** aus Diphenylacetaldehyd und 1-Phenylthiosemicarbazid nach der Schleppmittelmethode gelang nicht. Durch Umsetzung mit 4-Phenylthiosemicarbazid nach der Schleppmittelmethode konnte lediglich das Thiosemicarbazon **53** erhalten werden, wie - vor allem aus dem NMR-Spektrum (siehe Abb.20, Kapitel 11. 3.) - entnommen werden kann.



11. Physikalisch-chemische Messungen

11. 1. UV-Spektren

Im Vergleich zu den α - β -ungesättigten Carbamidsäurederivaten zeigen die UV-Spektren der dargestellten Thiocarbamidsäureverbindungen bathochrome Verschiebungen der Hauptmaxima um 20-30 nm:

Tabelle 1⁺⁺⁺⁾

Substanz	R=	X=CO	X=CS	Subst.Nr.:
$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\underset{\text{X}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{NH}-\text{CH}_3$	1	277 ⁺)	310	21
	2	270 ⁺)	299	27
	3	288 ⁺)	317	29
	4	330 ⁺)	350	26
$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\underset{\text{X}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_5$	1	290 ⁺)	319	33
	3	309 ⁺⁺⁾	328	34
	4	341 ⁺⁺⁾	358	35
$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\underset{\text{X}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{NH}_2$	1	278 ⁺)	307	48
$\text{R}-\text{CH}=\text{N}-\underset{\text{X}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{O}-\text{C}_6\text{H}_5$	1	276 ⁺)	307	24
R= 1 = 1,1-Diphenyl-äthenyl-2- 2 = 1-Phenyl-1-carbmethoxy-äthenyl-2- 3 = 1-Phenyl-1-cyan-äthenyl-2- 4 = 9-Fluorenyliden-methyl-				

Ähnliche bathochromen Verschiebungen bei den Spektren von Thioverbindungen sind mehrfach beobachtet worden⁵²⁾. GEISELER⁵³⁾ führte dies auf die niedrigere Elektronenanregungsenergie bzw. den erhöhten mesomeren Effekt des S-Atoms gegenüber dem O-Atom zurück.

Wie aus Tabelle 1 zu entnehmen ist, nimmt der bathochrome Effekt bei gleichen aliphatischen Substituenten an dem einen Stickstoff und unterschiedlichen Enamid-Substituenten am zweiten Stickstoffatom in folgender Reihenfolge zu:

Phenylcarbmethoxyacetaldehyd
 Diphenylacetaldehyd
 Phenylcyanacetaldehyd
 Formylfluoren

+) siehe NAGAR²²⁾

++) J. Iwan, Dissertation F.U. Berlin 1969, (in Dioxan gem.)

+++) Wellenlängen in nm, alle Substanzen in Methanol gem.

52) A. Lüttringhaus, R. Mecke, R. Mecke, J. Grohmann, Tagungsber. d. chem. Gesellsch. d. DDR, Akademie-Verlag Berlin 1956, 152

53) G. Geiseler, Ausgewählte physikalische Methoden der org. Chemie, Akademie-Verlag Berlin 1963, 34

Tabelle 2 der dargestellten Verbindungen

Thio - e n a m i d e				
Nr.:	+))		log ϵ	+))
19	275	<u>361</u>	4,27	in Dioxan
21		<u>310</u>	4,54	
24a	265, 335,	<u>351</u>	4,52	
26	288, 300,	<u>350</u>	4,50	
27	265	<u>299</u>	4,39	
28		<u>328</u>	4,38	
29	276	<u>317</u>	4,57	
30	285	<u>314</u>	4,37	
31	265	<u>308</u>	4,34	
32	285	<u>317</u>	4,31	
33	285	<u>319</u>	4,44	
34		<u>328</u>	4,40	
35	295	<u>358</u>	4,54	
40	235	<u>347</u>	4,53	
42	270	<u>319</u>	4,22	
43	235	<u>350</u>	4,62	
45	275, 295,	<u>400</u>	4,07	
48	255	<u>307</u>	4,47	
49	269	<u>310</u>	4,48	
50	274	<u>309</u>	4,51	
51	262	<u>309</u>	4,37	
52	274	<u>316</u>	4,46	
v e r s c h i e d e n e V e r b i n d u n g e n				
25		<u>431</u>	4,27	in Dioxan
36		<u>290</u>	3,95	
37	301	<u>333</u>	4,38	
39a		<u>273</u>	4,18	
39b		<u>276</u>	4,18	
39c		<u>285</u>	4,06	
41		<u>318</u>	4,59	
44		<u>285</u>	4,20	
53		<u>281</u>	4,50	

11. 2. IR-Spektren

Ohne größere Schwierigkeiten gelingt es in den IR-Spektren von Carbonsäureamiden NH- und CO-Banden zu deuten. Jedoch ist eine solche Bandenzuordnung bei Thio-Amiden trotz zahlreicher

+) Wellenlängen in nm
 unterstrichene Zahlen: Hauptmaxima,
 die Substanzen wurden, soweit nicht anders angegeben,
 in Methanol gemessen (0,1 cm Quarzküvetten).

Untersuchungen 54-60) erheblich schwieriger. Tabelle 3 gibt die unterschiedlichen Angaben verschiedener Autoren wieder.

Tabelle 3

NH- und CO- bzw. CS-Banden in IR-Spektren von Amiden (cm^{-1})					
Autor	NH-Valenz- schwingung	C=O	C=S	Amid II	Amid III
SIMON 54)	3500/3000 -----	1690/1650 -----	----- 1200/1050	1640/ 1530 1550/ 1460	1300/ 1200 1300/ 1100
STEWART 55)			1485/1404		
CHIBISOV 56)			1485/1460		
FLEMING 42)	3400/3150	1690/1650	1200/1050	1550/ 1460	1300/ 1100
WALTER 57)			1570/1395	1420/ 1290	1140/ 940
HARRISON 58)			1570/1500		
MECKE 59)	3400	1600	1100	1550	1300
BELLAMY +) 60)	3500/3100	1680/1630	prim. Am.: sek. Am.: ----- 1234/1035	1650/ 1620 1570/ 1515 1613/ 1471	1290 1290 ----- 1300

+) Auch nach BELLAMY 60) sind genauere Angaben über die Lage der C=S-Bande nicht möglich. Nach diesem Autor weisen die Thioharnstoffe gegenüber den Thioamiden sogar eine noch breitere Streuung der Banden im Bereich 1400-1130 cm^{-1} auf.

- 54) W. Simon, Th. Clarc, Methoden d. Analyse in d. Chemie, Akademische Verlagsgesellschaft Frankf./M. 1967, Bd. 7, 27
 55) J. A. Stewart, J. Chem. Physics 26, 248 (1957)
 56) A. K. Chibisov, Yv. A. Pentin, Z. obšč. Chim. 31, 11 (1961) (Engl. Übersetzung: J. allgem. Chem. (UdSSR))
 57) W. Walter, H. D. Kubersky, Liebigs Ann. Chem. 694, 56 (1966)
 58) R. Harrison, J. chem. Soc. (B) 1967, 14
 59) R. Mecke, R. Mecke, Chem. Ber. 89, 343 (1956)
 60) L. J. Bellamy, Ultrarotspektrum und chemische Konstitution, Steinkopff Verlag Darmstadt 1966, 156 und 267

Aus einem Vergleich der nicht als Thio-enamide vorliegenden N-Acetyl-thioharnstoffe **39a** und **39c** mit ihren Carbonyl-homologen läßt sich kein klares Bild gewinnen. Aus Tabelle 4 ist zu entnehmen, daß keine Bande der C=S-Gruppe speziell zugeordnet werden kann.

Tabelle 4
(in cm^{-1})

Mono-Acetyl-harnstoff	1100 1250 1360 1400
Mono-Acetyl-thioharnstoff	1250 1370 1420
N,N'-Diacetyl-harnstoff	1200 1225 1280 1350 1480
N,N'-Diacetyl-thioharnstoff	1165 1245 1305 1370 1420

Beim Vergleich der IR-Spektren analoger Enamide und Thio-enamide fällt auf, daß in den Spektren der Thio-Verbindungen Banden vorhanden sind, die in den Spektren der Enamide fehlen, oder nur sehr schwach auftreten. In Tabelle 5 habe ich diese Banden - aus IR-Spektren einiger von mir dargestellter Thio-enamide - aufgeführt.

Tabelle 5

Substanz Nr.:	"Thio-enamid-Banden" in cm^{-1}
21	1355 1050
26	1365 1350 1140
27	1275 1125
40	1340
24	1380 1170
30	1390 1355

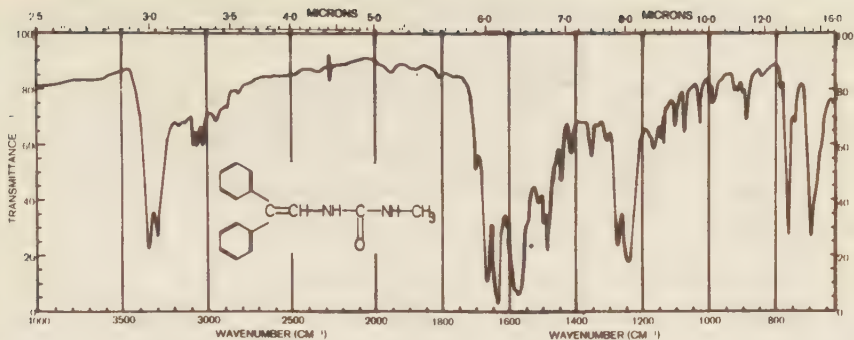


Abb.17 IR-Spektrum von 47

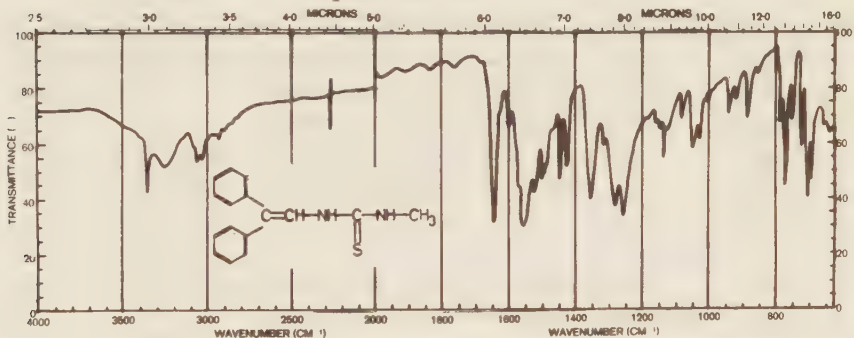


Abb.18 IR-Spektrum von 21

In Tabelle 6 sind die wichtigsten Banden der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Amide, Thioamide, Harnstoffe und Thioharnstoffe aufgeführt. Die Amid-II Bande bei 1450 cm^{-1} läßt sich bei allen aufgeführten Verbindungen beobachten. Für den "Amid-III"-Bereich (häufig auch als "Thioamid-I" bezeichnet) liegen die stärksten Banden zwischen 1130 und 1400 cm^{-1} .

Tabelle 6
IR-Spektren der dargestellten Thio-enamide (in cm^{-1})

Nr.:	NH-Bande	C=C	C=S	C=S
			Amid II	Amid III
19	3370	1630	1480	1365/1335/1240 (in KBr)
19	3370	1630	1475	1355/1330/1280 (in CHCl_3)
21	3360	1648	1450	1355/1280/1255 +)
24	3360	1655	1470	1380/1340/1270/1170
24a	3400	1670	1490/ 1440	1360/1300/1200
26	3480/3200	1670	1455	1365/1275/1225
27	3320	1640	1430	1350/1275/ (CO:1675)
28	3370	1650/ 1610	1495	1385/1340/1295/1185
29	3340/3250	1650	1455	1350/1230/1135 (CN:2210)
30	3220	1650	1450	1390/1355/1280/1230 (CO:1650!)
30a	3450	1655	1455	1300/1230/1150 (CO:1655!)
31	3420	1645'	1450	1360/1330/1260
32	3400	1630	1450	1340/1280/1250 (CN:2210)
33	3360	1650	1450	1365/1320/1280/1250
34	3340/3275	1660/ 1610	1450	1365/1285/1210 (CN:2210)
35	3400	1660	1455	1375/1320/1260/1220
40	3400/3280 3200	1640	1455	1340/1285/1250
42	3400/3300 3200	1655/ 1630	1450	1370/1280/1250
43	3320/3280	1720/ 1640	1450	1340/1260/1220
45	3400	1650	1440	1350/1290/1250/1210
48	3440/3250	1655/ 1610	1450	1390/1360/1230/1140
49	3250	1650	1450	1370/1250/1220
50	3220	1645/ 1610	1450	1370/1350/1250/1220/1150
51	3300	1650	1450	1370/1290/1240/1160
52	3280/3180	1640/ 1600	1450	1360/1260/1210

+) alle IR-Spektren wurden in KBr aufgenommen

andere Verbindungen

Nr.:	NH-Bande	C=C	C=S Amid II	C=S Amid III
25	3455	1650/ 1610		
36	3400/3240	1645	1450	1500/1200/1260 (CO:1700)
37	3400/3230	1655	1450	1265/1200 (CO:1730/ 1770)
38	3200	1710	1460/ 1490	1275/1240
39a	3425/3320/ 3280		1420	1370/1250 (CO:1730/ 1700)
39b	3400/3320/ 3275		1420	1300/1240 (CO:1755/ 1700)
39c	3430/3400/ 3220		1420	1370/1305/1245 (CO:1755/ 1700)
41	3280	1650	1450	1350/1270/1230 (CO:1650!)
44	3450/3360/ 3250	1650	1450	1340/1300 (CN:2200)
47	3350/3300	1635	1450/ 1490	1275/1240 (CO:1670)
53	3330/3150	1600	1450	1390/1270/1210

11. 3. NMR-Spektren

In den Kernresonanzspektren von Thio-enamiden erscheint, wie am Beispiel des 1-Dimethyl-4-(1',1'-diphenyl-äthenyl-2')-thiosemicarbazids ⁵¹ gezeigt wird, neben den Signalen für die aromatischen Protonen bei $\delta = 7,2-7,5$ ppm **a** und den Protonen für die N-Methylgruppen bei $\delta = 2,4$ ppm ein Dublett bei $\delta = 7,8$ ppm (**b**), das den Methinprotonen der Äthenylgruppe zuzuordnen ist. Die Signale der NH-Protonen **c** erscheinen bei $\delta = 9,0$ ppm (s. Abb. 19). Da eine Bande für ein Diphenylmethylproton fehlt, ist eine Azomethin-Struktur (z.B. Abb. 20) auszuschließen.

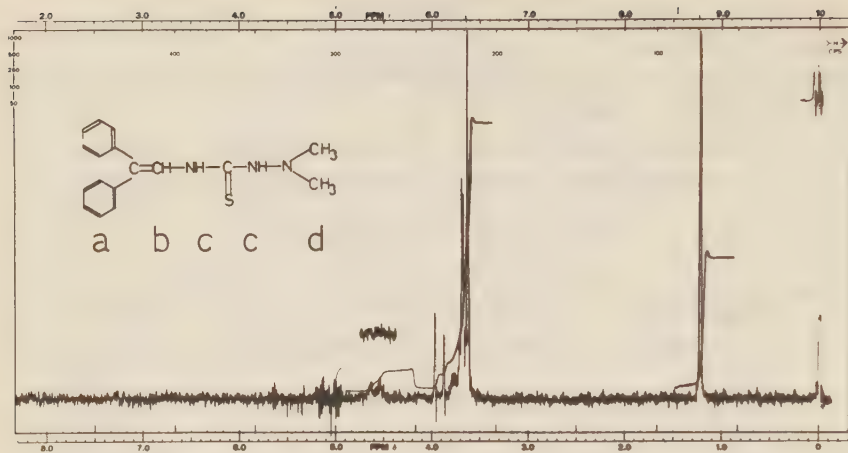


Abb.19 NMR-Spektrum von 51 (gemessen in CDCl_3 , Reg.Ber.1000)

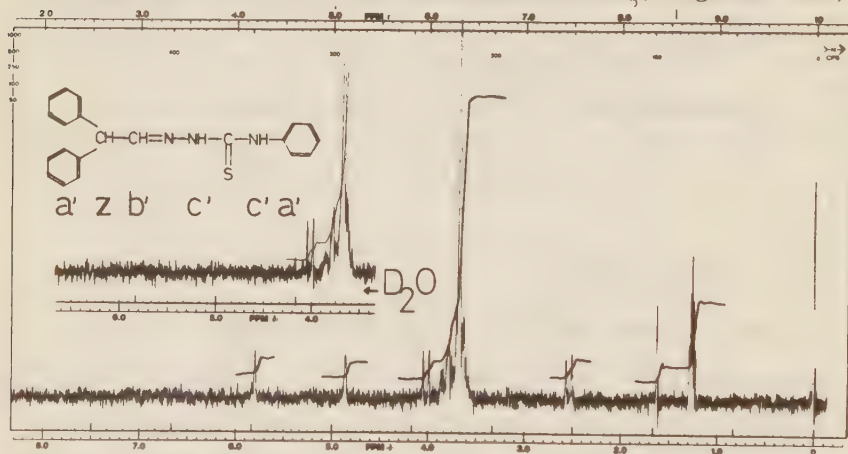


Abb.20 NMR-Spektrum von 53 (gem. in DMSO , Reg.Ber.1000)

Das Spektrum der Verbindung 53 dagegen zeigt, daß hier eine Azomethin-Struktur vorliegt ⁺) (Abb.20). Hier wird neben den

⁺) Ähnlich beobachtet SCHNABEL das Dublett des Diphenylmethylprotons bei $\delta = 4,2$ ppm, wenn die nächsten Substituenten gesättigt sind. PEGLOW beschreibt für diese Protonen mit ungesättigten Nachbarsubstituenten eine chemische Verschiebung zu tieferem Feld ($\delta = 5,8$ ppm)

K.Schnabel, Dissertation F.U.Berlin 1968

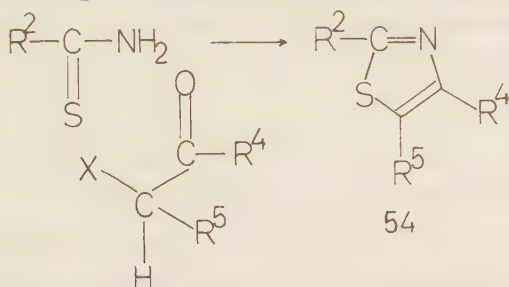
M.Peglow, Dissertation F.U.Berlin 1969

ebenfalls bei $\delta = 8,0$ ppm (b') auftretenden Methinprotonen das Diphenyl-methylproton bei $\delta = 5,1$ ppm **2** beobachtet. Die Signale der aromatischen Protonen erscheinen bei $\delta = 7,2-7,4$ ppm (a'), sowie die gegen D₂O austauschbaren NH-Protonen bei $\delta = 9,8$ und $\delta = 11,6$ ppm (c').

12. Darstellung von Thiazolen aus Thio-enamiden

12. 1. Darstellung von Thiazolen

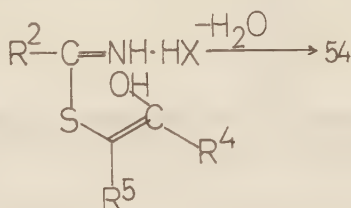
Thioharnstoff-Derivate dienen als Ausgangsprodukte für zahlreiche Heterocyclen⁶¹⁾. Besonders häufig werden Thioharnstoffe zur Darstellung von Thiazolen benutzt, wobei nach einem von HANTZSCH⁶²⁾ beschriebenen Verfahren Thioamide und α -halogenierte Ketone umgesetzt werden.



61) siehe Houben-Weyl-Müller 20) Band IX S. 802

62) A. Hantzsch, Ber. dtsch. chem. Ges. 21, 942 (1888)
Liebigs Ann. Chem. 250, 257 (1888)

Der mehrfach diskutierte Mechanismus der Thiazolbildung ist inzwischen durch Darstellung einiger Zwischenstufen gesichert⁶³⁾. Bei der Reaktion erfolgt demnach zunächst eine Schwefel-Kohlenstoff-Verknüpfung unter Abspaltung von Halogenwasserstoff und dann erst erfolgt die Bindung zwischen dem Stickstoff und Carbonyl-Kohlenstoffatom.



Wie in neuerer Zeit BEYER und LÄSSIG⁶⁴⁾ gezeigt haben, verläuft die Reaktion des Thioacetamids mit α -halogenierten Ketonen nicht immer eindeutig zum Thiazol, sondern außerdem zu mehreren Nebenprodukten. Der abweichende Verlauf dieser Umsetzungen wird auf den Einfluß der abgespaltenen Halogenwasserstoffsäure zurückgeführt. Diese bewirkt eine weitgehende Zersetzung des Thioacetamids sowie der Zwischenprodukte.

12. 2. Darstellung von 2-Amino-Thiazolen

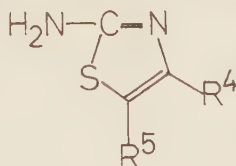
Besser gelingt die Synthese von Thiazolen, wenn Thioharnstoffe mit α -halogenierten Ketonen umgesetzt werden⁶⁵⁾, da sie im Gegensatz zu einfachen Thioamiden gegenüber Säuren stabiler sind. In diesem Fall entstehen 2-Amino-

63) R. H. Wiley, D.C.England, L. C. Behr in Organic Reactions John Wiley&Sons New York 1960, Band 6 S. 373

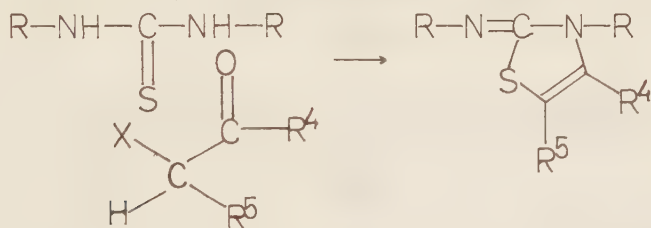
64) H. Beyer, W. Lässig, Chem.Ber. 84,463 (1951)

65) R.C. Elderfield, Heterocyclic Compounds, John Wiley & Sons New York 1957, Band 5 S. 572

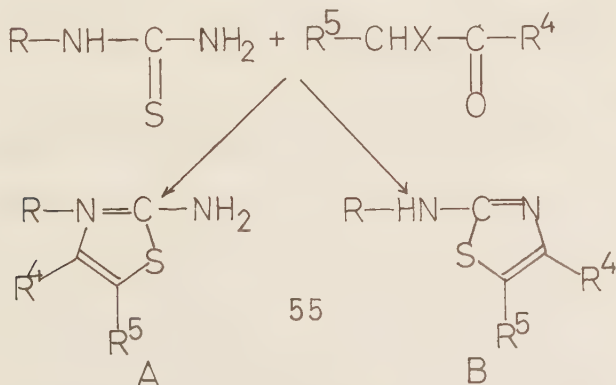
thiazole⁶⁶⁾. Die Untersuchungen von VERNIN und METZGER⁶⁷⁾ zeigten, daß im Vergleich zu mehreren anderen Methoden zur Darstellung von 2-Aminothiazol die HANTZSCHE Methode die besten Ausbeuten erbringt.



Ist der Thioharnstoff symmetrisch an beiden Stickstoff-
fen substituiert, dann entstehen Thiazoline.



Sind jedoch die beiden Stickstoffatome ungleich substituiert, dann sind zwei Möglichkeiten des Ringschlusses denkbar:

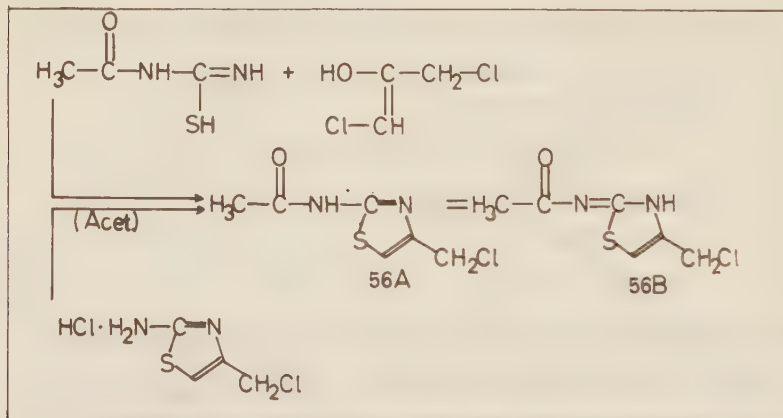


66) V. Traumann, Liebigs Ann.Chem. 249,31 (1888)

67) G. Vernin, J. Metzger, Bull.Soc.chim.France 1963,2498

WALTHER und ROCH⁶⁸⁾ bewiesen am Beispiel des 2-Amino-p-methyl-phenyl-4-phenyl-thiazols durch Abbaureaktionen und Synthesen verschiedener Zwischenstufen, daß der Ringschluß nach Formulierung **B** erfolgt ist.

Bei überwiegender Basizität des einen Stickstoffatoms wird dieses am Ringschluß beteiligt. SILBERG und FRENKEL⁶⁹⁾ haben diese Aussage bestätigt, indem sie das 2-Acetyl-amino-4-chlormethyl-thiazol auf zwei Wegen darstellten.



Die Frage, welche der tautomeren Formen (56A oder 56B) vorliegt, hat BOGOMOLOV⁷⁰⁾ mit Hilfe der UV-Spektren geklärt. Das in 3-Stellung unsubstituierte Thiazol 56A zeigt ein Thiazolen entsprechendes Absorptionsmaximum bei 268 nm. Verbindungen des Typs **B** absorbieren weiter im Sichtbaren, sodaß eine im Spektrum der Verbindung 56A

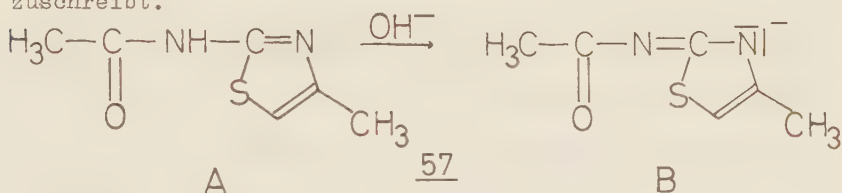
68) R.v.Walther, H. Roch, J. prakt.Chem. 87,27 (1913)

69) A. Silberg, Z. Frenkel, Bull.Soc.chim.France 1967,2235

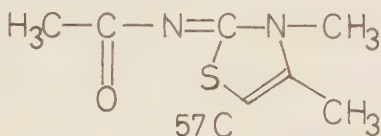
70) S. Bogomolow, Ya.N.Sheinker, I.Ya.Postovskii, Doklady Akad.Nauk.SSSR, 93,277 (1953), Chem. Abstr. 48,3143 (1954); und Z.obšč.chim. 24,539 (1954); Chem. Abstr. 48,8654 (1954)

auftretende Schulter bei 296 nm für das Auftreten des Thiazolins zu etwa 3-7% spricht.

LOOMANS⁷¹⁾ beobachtete bei den Spektren der in 3-Stellung unsubstituierten Verbindung **57A** eine Verschiebung des Hauptmaximums beim Messen in alkalischer Isopropanollösung. Bei 290 nm tritt nun ein neues Maximum auf, das er der Umwandlung des Thiazols **57A** in das Thiazolin **57B** zuschreibt.



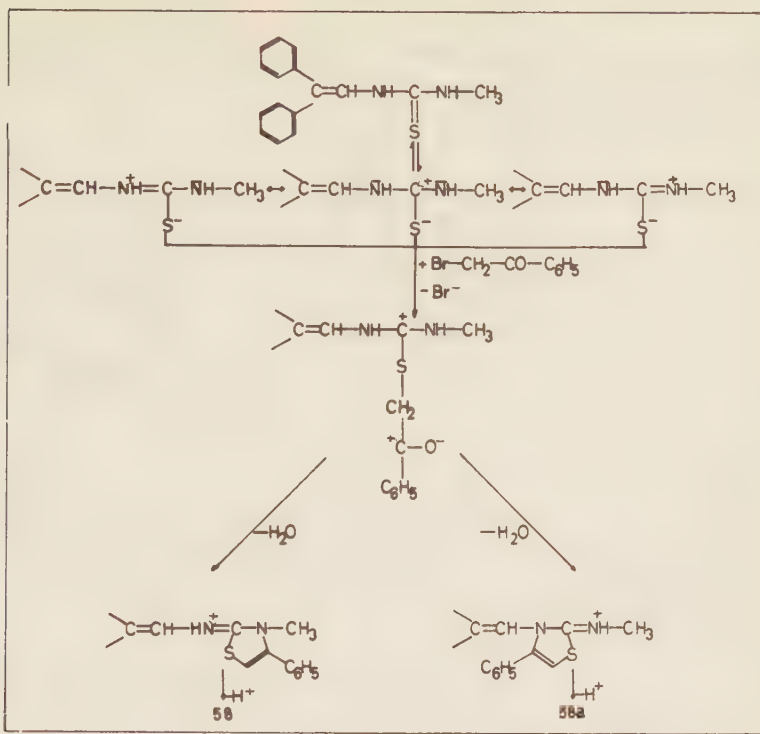
Im Spektrum des in 3-Stellung substituierten Thiazolinderivates **57C** erscheint ein Maximum bei 302 nm. Das spricht für die Annahme, daß die Thiazolinform gegenüber der Thiazolform eine erhebliche bathochrome Verschiebung des Hauptmaximums aufweisen kann.



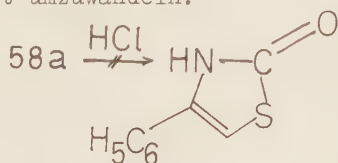
12. 3. Darstellung von Thiazolen aus Thio-enamiden

Von NAGAR²²⁾ ist aus einem Thio-enamid, nämlich aus N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2)-thioharnstoff und ω-Bromacetophenon ein Thiazol dargestellt worden:

71) J. L. M. Loomans, Bull.Soc.chim.Belges 75,380 (1966)

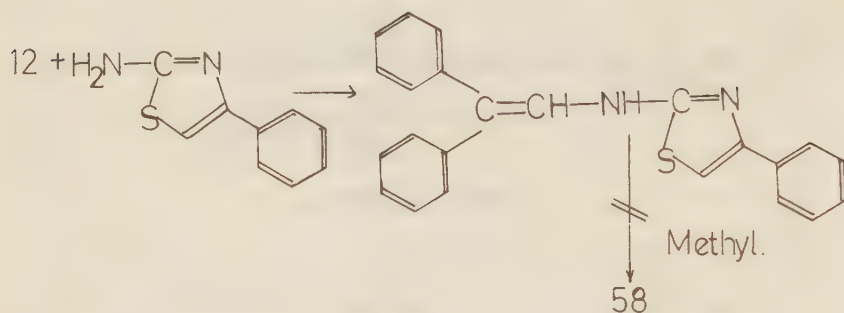


Ich habe versucht, eine Entscheidung für eine Formulierung nach 58 oder 58a mit Hilfe chemischer Methoden herbeizuführen, z.B. durch Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure in das in der Literatur⁶⁵⁾ beschriebene Thiazololinon-Derivat umzuwandeln:



Es gelang jedoch nicht, aus dem Reaktionsgemisch eine einheitliche Verbindung zu isolieren. Auch der Versuch, das Aminothiazol-Derivat 69 nach der Umsetzung mit Diphenylacetaldehyd 12 zum Enamin am Ringstickstoff zu

methylieren, um 58 zu erhalten, blieb in der letzten Stufe stecken⁶⁵⁾.



12. 4. 1.

Aus ω -Bromacetophenon oder 4- ω -Dibrom-acetophenon und den entsprechenden Thio-enamiden habe ich nach Methode C folgende Thiazoline dargestellt:

	R=H	UV-Max.	R=Br	UV-Max.
	58 ²²⁾	365 nm	59	362 nm
	60	386 nm	61	387 nm
	62	414 nm	63	414 nm

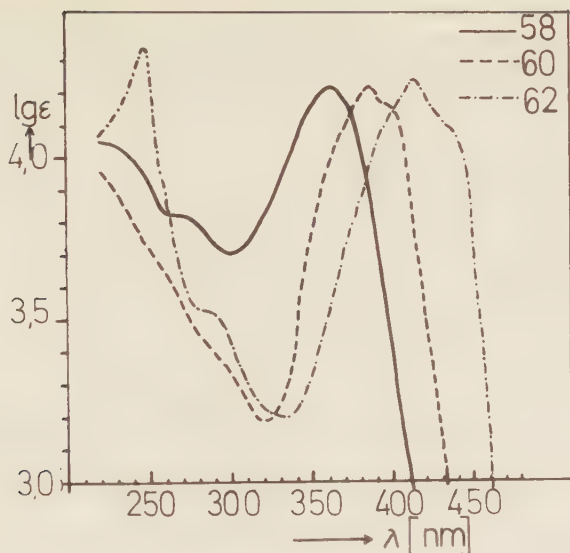


Abb. der UV-Spektren

58, 60, 62

12. 4. 2.

Im IR-Spektrum dieser Verbindungen findet man keine NH-Bande, bei 3050 cm^{-1} die CH-Valenzschwingungen. Eine charakteristische Thiazolbande soll nach BOGOMOLOV⁷⁰⁺⁾ bei $1535\text{--}1550\text{ cm}^{-1}$ auftreten, während ARNAUD⁷³⁾ im Bereich von $1634\text{--}1570\text{ cm}^{-1}$ eine Thiazol-I Bande und bei $1538\text{--}1475\text{ cm}^{-1}$ eine Thiazol-II Bande beschreibt. VERNIN⁷⁴⁾ gibt für Thiazolringe und andere Fünfringe eine charakteristische Absorption bei $1620\text{--}1590\text{ cm}^{-1}$ an, die er der C=N-Schwingung zuschreibt, sie ist jedoch meist von einer C=C-Schwingung überdeckt. Diese Bande wird von zwei

+) in Vaselinöl gemessen

73) R. Arnaud, M. Gelus, J.C. Malet, J.M. Bonnier, Bull. Soc.chim.France 1966, 2857

74) G. Vernin, J.P. Aune, H.J.M. Don, J. Metzger, Bull. Soc.chim.France, 1967, 4523

schwächeren bei $1575\text{--}1585\text{ cm}^{-1}$ und $1515\text{--}1530\text{ cm}^{-1}$ begleitet. Nach CHOUTEAU⁷⁵⁾ treten C=N-Schwingungen auch bei $1340\text{--}1270\text{ cm}^{-1}$ auf.

Einen noch breiteren Bereich zwischen $1690\text{--}1480\text{ cm}^{-1}$ ordnen TAURINS⁷⁶⁾ und Mitarb. den Skelettschwingungen des Thiazolringes zu. Als charakteristische Bande für Thiazoline gibt BOGOMOLOV⁷⁰⁾ eine Bande um 1588 cm^{-1} an. Auch in den von mir hergestellten Thiazol- und Thiazolin-Derivaten wird eine bei 1600 cm^{-1} liegende Bande (C=N-Valenzschwingung) durch die C=C-Schwingungs-Bande überdeckt. Um 1580 cm^{-1} tritt bei den meisten Thiazolin-Derivaten eine Absorption auf, die möglicherweise der von BOGOMOLOV⁷⁰⁾ beschriebenen Thiazolinbande entspricht. Im Bereich um 1550 cm^{-1} fällt bei den von mir dargestellten Thiazol- und Thiazolin-Derivaten eine breite Bande auf, die möglicherweise der C=N-Valenzschwingung zugeschrieben werden kann⁷⁴⁾. Ich habe sie im folgenden als Thiazol-I Bande bezeichnet.

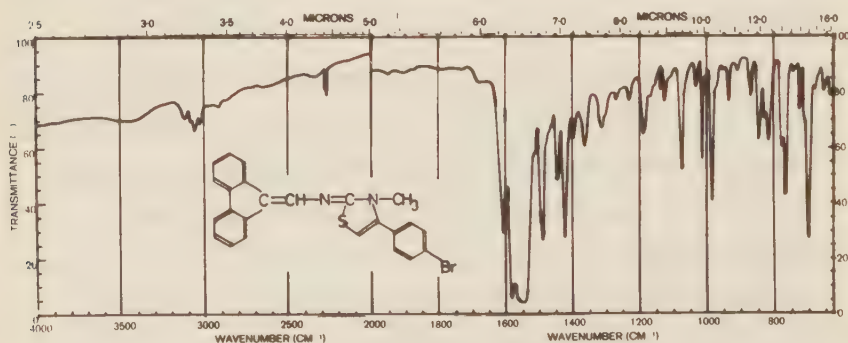


Abb.22 IR-Spektrum von 59

75) J. Chouteau, G. Davidovics, J. Metzger, A. Bonzom, Spectrochim. Acta (London) 22, 719 (1966)

76) A. Taurins, J.G. Fenyes, R.N. Jones, Canad. J. Chem. 35, 423 (1957)

Tabelle 7

Substanz	Thiazol-I-Bande (mittlere Werte) in cm ⁻¹	Thiazolin-Bande (nach BOGOMOLOV 70) in cm ⁻¹
58	1550	1595
59	1550	1585
60	1525	1575
61	1525	1585
62	1525	1580
63	1525	1580

12. 5. NMR-Spektren

Bei den hier beschriebenen in 2-, 3-, und 4-Stellung substituierten Thiazolinen ist vor allem die Signallage des Protons am Kohlenstoff C⁵, sowie des Äthenylprotons von Interesse. Die meisten Untersucher geben für die chemische Verschiebung des Thiazol-C⁵-protons einen Bereich von $\delta = 7,90-6,37$ ppm an, wobei die Signallage von den verwendeten Lösungsmitteln und Substituenten abhängig ist⁷⁷⁾

-
- 77a) E.J. Vincent, R. Phan-Tau-Lun, Bull.Soc.chim.France 1966, 3524
 b) G. Vernin u. Mitarb. siehe 74)
 c) P. Haake, W.B. Miller, J.Amer.chem.Soc. 85, 4044 (1963)
 d) A. Taurins, W.G. Schneider, Canad.J.Chem. 38, 1237 (1960)
 e) B. Bak, J.T. Nielsen, J. Rastrup-Andersen, M. Schottländer, Spectrochim. Acta (London) 18, 741 (1962)
 f) H. Suhr, Anwendung der Kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1965 S. 234

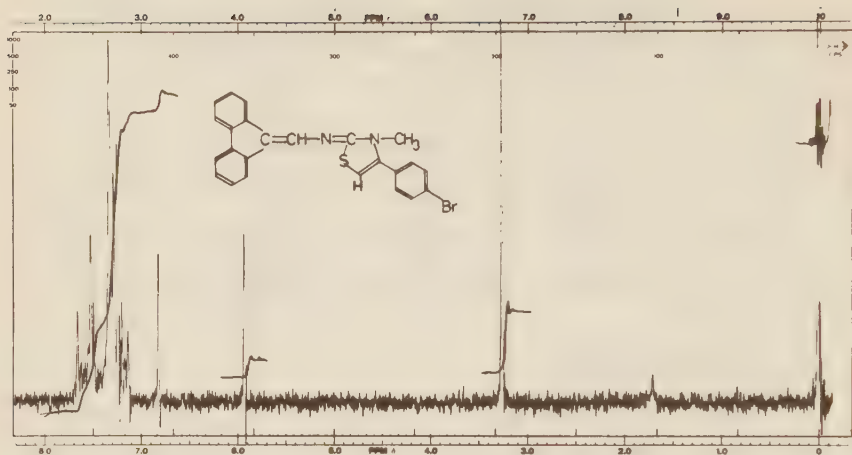


Abb.23 NMR-Spektrum von 59 (gemessen in CDCl_3)

Im Spektrum der Verbindung 59 ist eine Signallage bei $\delta = 7,2-7,7$ ppm den aromatischen Protonen zuzuordnen, ein bei 3,3 ppm auftretendes Singulett gehört zur N-Methylgruppe. Die beiden bei $\delta = 5,9$ bzw. $\delta = 6,8$ ppm auftretenden Signale sind durch die Äthenyl- bzw. Thiazolin- C_5 -Protonen hervorgerufen und sollten mit Hilfe von Vergleichsspektren gedeutet werden.

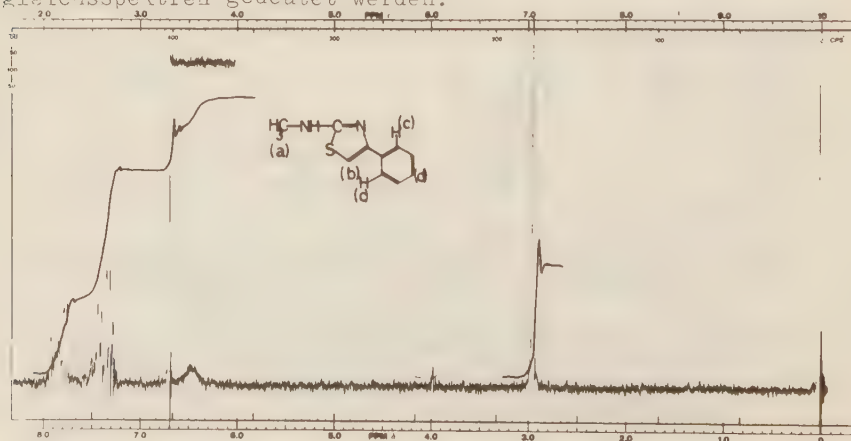


Abb.24 (gemessen in CDCl_3) s. nächste Seite

Im Spektrum des 2-Amino-methyl-4-phenyl-thiazols (Abb.24) erscheinen die Signale der Methylgruppe α bei $\delta=2,95$ ppm und zwei Protonen des Aromaten (C) bei tieferem Feld, als die übrigen drei (d) ($\alpha=\delta=7,8$ ppm und $\beta:\delta=6,65$ ppm). Da im Vergleich zur Verbindung 59 bei $\delta=5,9$ ppm (siehe Abb.23) ein Signal nicht auftaucht, war anzunehmen, dieses sei der Äthenyl-Gruppierung zuzuordnen. Da hier das bei $\delta=6,65$ ppm auftretende Singulett dem C^5 -Proton (in Abb.24) zugeordnet werden muß, vermutete ich, daß auch das im Spektrum des Thiazolins (Abb.23) bei 6,8 ppm auftretende Signal durch das entsprechende Ring-Proton hervorgerufen sein sollte. Das Äthenylproton sollte dann in Abb.23 durch das Singulett bei $\delta=5,9$ ppm repräsentiert werden, obwohl es bei tieferem Feld zu erwarten gewesen wäre (siehe Kapitel 11. 3.). Die Lage des C^5 -Protons stimmte mit den Literaturangaben überein.

12. 6.

Um die Lage des Äthenylprotons im NMR-Spektrum eindeutig festlegen zu können, stellte ich durch Kondensation der Thio-enamide mit Bromcyclohexandion am Kohlenstoff C^5 substituierte 7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazoline her, z.B. 65.

Wie Abbildung 25 zeigt, ist im NMR-Spektrum dieser in 2-,3-,4- und 5-Stellung substituierten Thiazoline ein Signal bei $\delta=6,85$ ppm zu beobachten, das nun nur noch dem Äthenylproton zugeordnet werden kann. Also stimmt die erste Interpretation der Spektren (Abb.23) nicht,

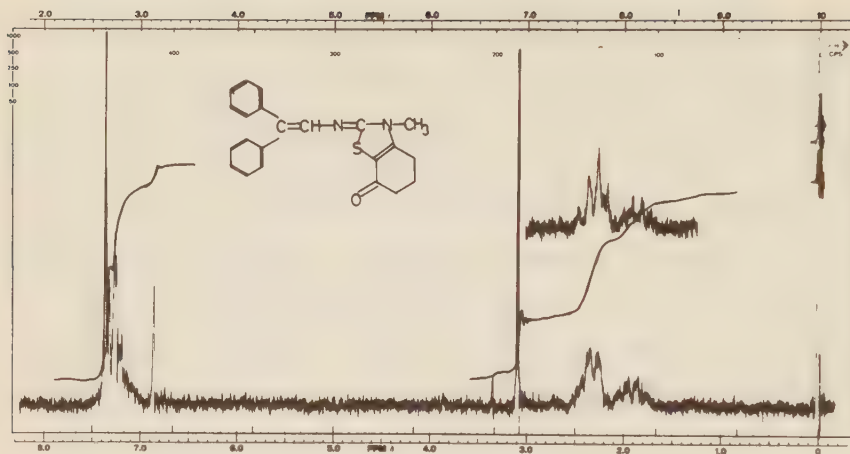
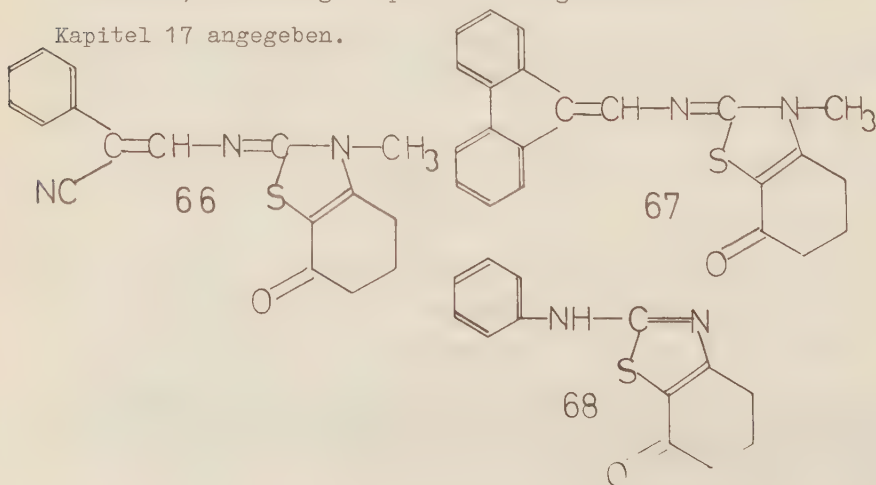


Abb.25 NMR-Spektrum von 55 (gemessen in CDCl_3)

das Äthylenproton entspricht vielmehr dem Signal bei $\delta = 6,8$ ppm, das Thiazolin C⁵-Proton dem Signal bei $\delta = 5,9$ ppm.

In gleicher Weise habe ich die Verbindungen 66, 67 und 68 dargestellt, deren NMR-Spektren ähnliche Signallagen aufweisen, die übrigen optischen Eigenschaften sind im Kapitel 17 angegeben.



12. 7.

Das NMR-Spektrum des aus 2-Amino-4-phenylthiazol und Diphenylacetaldehyd dargestellten und in 3-Stellung unsubstituierten Thiazol-Derivates **69** zeigt dagegen Ähnlichkeit mit dem Spektrum Abb.24.

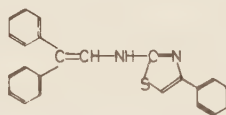
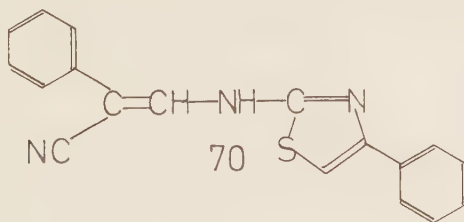


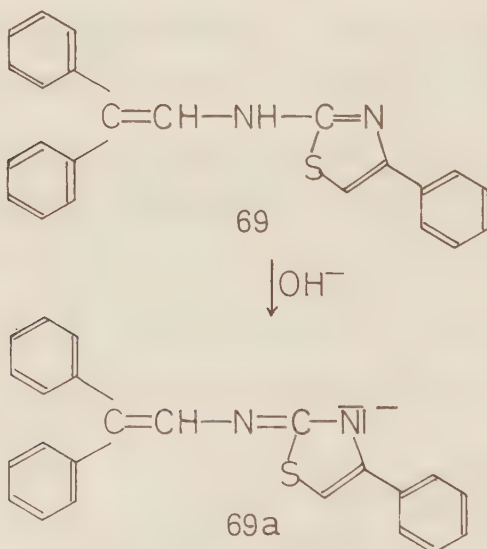
Abb.26 NMR-Spektrum
von **69**
(gemessen in CDCl_3)

Hier erscheint das C^5 -Proton des Thiazols als scharfes Singulett bei $\delta = 6,75$ ppm, während das Äthenylproton gemeinsam mit den Aromaten bei 7,2-7,9 ppm erscheint. In gleicher Weise habe ich das 2-(1'-Phenyl-1'-cyanäthenyl-2'-)amino-4-phenyl-thiazol **70** aus 2-Amino-4-phenyl-thiazol und Phenylcyanacetaldehyd dargestellt.

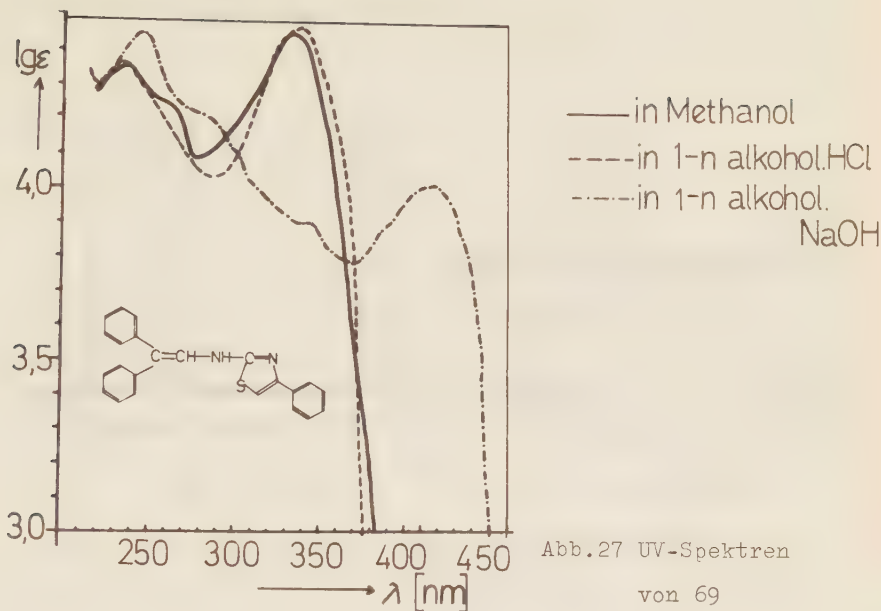


12. 8.

Beweis für das Vorliegen der Thiazolstruktur der Verbindungen 69 und 70 ist die bathochrome Verschiebung des UV-Maximums in äthanolischer Natronlauge, wie von BOGOMOLOV⁷⁰⁾ und anderen an vergleichbaren Verbindungen gezeigt worden ist. (siehe Kapitel 12. 2.). Während eine Veränderung des Hauptmaximums im Vergleich zu der Methanol-Kurve in salzsaurem Äthanol kaum verzeichnet werden kann, wird in alkalischem Milieu eine bathochrome Verschiebung um 75 nm registriert (siehe Abb. 27)⁺), was durch Ausbildung eines Anions nach 69a erklärt werden kann.

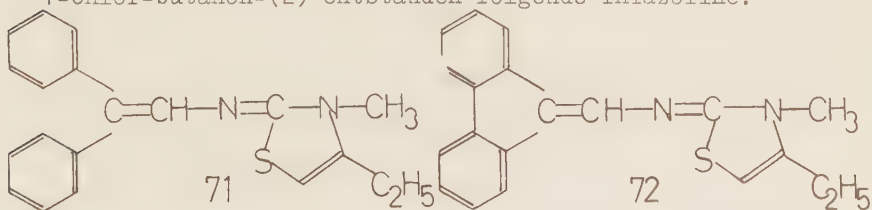


+) Analoge UV-Spektren ergab Verbindung 70, s. Tabelle 9



13. Umsetzung von Thio-enamiden mit 1-Chlor-butanon-(2)

Bei der Kondensation der Thio-enamide 21 und 26 mit 1-Chlor-butanon-(2) entstanden folgende Thiazoline:



Die IR- und UV-Spektren sind im Kapitel 17 wiedergegeben.

Die NMR-Spektren können wie folgt interpretiert werden:

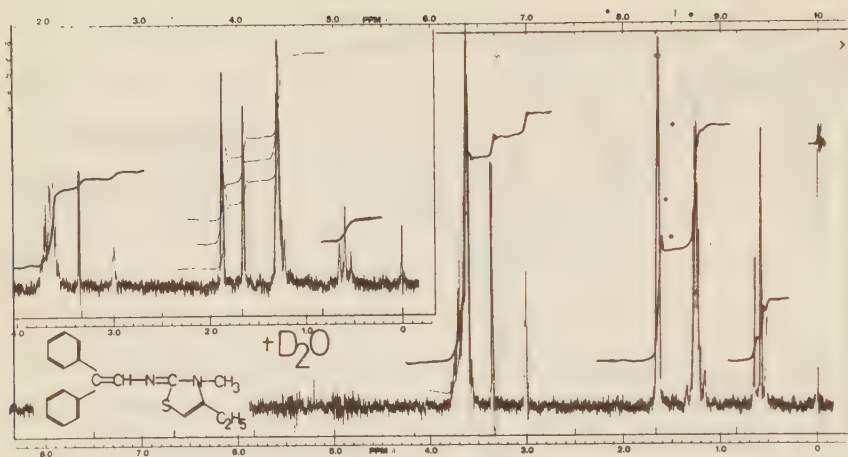


Abb.28 NMR-Spektrum von 71 (gemessen in DMSO)

(und mit D₂O ausgeschüttelt)

Reg. Bereich 1000

$\delta = 1,08$ ppm Triplett Methylprotonen der C₂H₅-Gruppe
in 4-Stellung

$\delta = 2,50$ ppm Signal Methylenprotonen der C₂H₅-Gruppe
in 4-Stellung, dazu Banden
des Lösungsmittels DMSO

$\delta = 3,30$ ppm Singulett N-Methylgruppe, darin Banden des
Lösungsmittels, diese lassen sich
nach D₂O-Zusatz verschieben

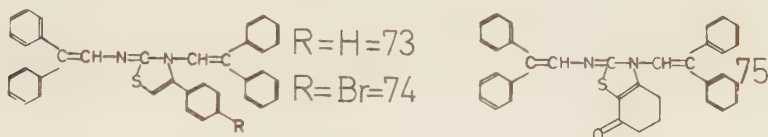
$\delta = 6,00$ ppm Signal des C⁵-Protons, wahrscheinlich
durch allylische Kopplung mit
der -CH₂-Gruppe aufgespalten.

$\delta = 6,66$ ppm Singulett der $\text{CH}=\text{C}$ Gruppe

$\delta = 7,2-7,8$ ppm Multiplett der aromatischen Protonen^{+))}

14. Umsetzung von Bis-äthenyl-thioharnstoffen mit α -halogenierten Ketonen

Auch mit Bis-äthenyl-thioharnstoff 40 gelang durch Kondensation mit α -halogenierten Ketonen die Darstellung der folgenden Thiazolin-Derivate⁺⁺⁾:



Bei der Umsetzung des mit Formylfluoren zweifach substituierten Thioharnstoffs 45 gelang in keinem Fall die Darstellung der Thiazolin-Derivate, es wurde jeweils die Ausgangssubstanz zurückgewonnen.

15. Umsetzung von Methylthioharnstoff mit 1,4-Dibrom- diacetyl

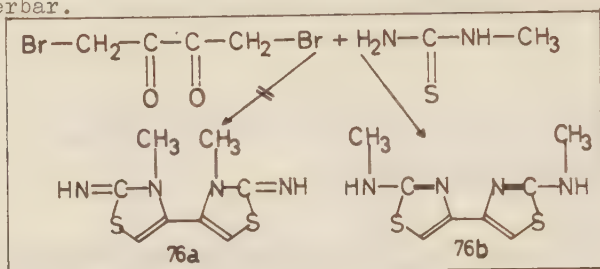
Durch Umsetzung von Thioamiden bzw. Thioharnstoffen mit Dibromdiacetyl stellte schon ERLÉNMEYER⁷⁸⁾ zahlreiche Bis-Thiazol-Derivate dar. Die Umsetzung von Methylthioharnstoff ist m.W. noch nicht beschrieben worden. Es

+) Verbindung 72 liefert in DMSO das entsprechende NMR-Spektrum

++) Über die physikalischen Eigenschaften siehe Kap. 17

78) H. Erlenmeyer, K. Menzi, Helv. chim. Acta 31, 2065 (1948)

wären bei dieser Reaktion wiederum zwei Produkte formulierbar.



UV- und IR-Spektren zeigen keine charakteristischen Eigenschaften (siehe Kap.17). Die Klärung der Strukturfrage ergibt sich aus dem NMR-Spektrum.

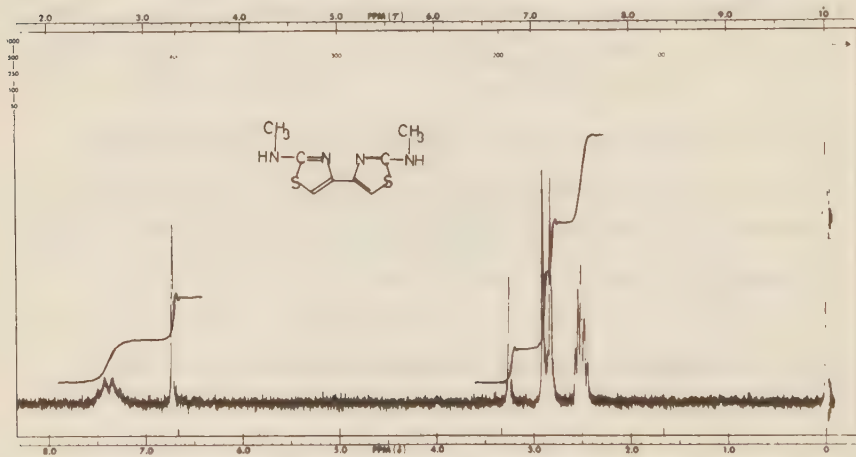


Abb.29 NMR-Spektrum von 76 (gemessen in DMSO)

Neben den Signalen des Lösungsmittels DMSO erkennt man bei $\delta = 2,85$ ppm das Signal, das durch Kopplung der Methylprotonen mit der benachbarten NH-Gruppe als Dublett erscheint. Das NH-Signal wiederum tritt bei $\delta = 7,4$ ppm als Quartett auf, koppelt also seinerseits mit den Protonen der Methylgruppe. Diese Aufspaltung der NH-Signale ist nur selten zu beobachten. Die Signale der

C^5 -Protonen treten bei $\delta = 6,65$ ppm als Singulett auf. Somit spricht das NMR-Spektrum für das Vorliegen der Struktur 76b, da nur bei dieser Formulierung die Methyl- und NH-Protonen benachbart sind.

Weitere Umsetzungen von 1,4-Dibromdiacetyl mit den von mir dargestellten Thio-enamiden gelangen nicht, es entstanden meist harzige, nicht identifizierbare Produkte.

16. Dünnschichtchromatographische Untersuchungen

Für die DC-Untersuchungen von Thioharnstoffen und Thiazolen findet man nur spärliche Angaben über geeignete Fließmittel. Ich untersuchte eine Reihe von Gemischen auf ihre allgemeine Verwendbarkeit für die DC-Analyse dieser Substanzklassen und fand zwei Fließmittel-Kombinationen, die befriedigende Ergebnisse zeigten:⁺

- 1) Toluol (50) Äthanol(40) Ameisensäure (10)
- 2) Toluol (10) Isopropanol (30) Dioxan (30) Xylol (10)
Ammoniak (20).

Thioharnstoffe wurden in Fließmittel 1 besser getrennt, Thiazole in Fließmittel 2. Nach dem Besprühen mit einem nach STAHL⁷⁹⁾ hergestellten Kupfer-(II)-sulfat-Chinin-Pyridin-Reagens färbten sich besonders die Analysen, die mit Fließmittel 2 entwickelt wurden, gelb⁸⁰⁾.

+) weitere Angaben siehe im praktischen Teil

79) E. Stahl, Dünnschichtchromatographie, Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1967, S.839

80) Wie ich nach Abschluß meiner Untersuchungen fand, sollen nach VERNIN (siehe 74)) auch folgende Fließmittelmische zur DC-Trennung von Thiazol-Derivaten geeignet sein: 1) Benzol-Methylenchlorid (50:50)
2) Heptan-Methylenchlorid (55:15)

Tabelle 8

Rf-Werte einiger in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Thioharnstoffe und Thiazole					
Substanz-Nr.: Fließmittel			Substanz-Nr.: Fließmittel		
	1	2		1	2
21	0,61	0,70	47	0,52	0,70
26	0,57	0,66	48	0,53	0,67
29	0,53	0,57	53	0,20	0,80
31	0,70	0,77	60	0,68	0,71
32	0,74	--	62 (Base)	0,62	--
39a	0,45	--	62 (Salz)	0,18	0,82
39b	--	0,68	64	0,17	0,69
39c	0,50	0,68	69	0,66	0,78
40	0,79	0,85	71	0,10	0,80
41	0,74	--	72	0,26	0,80
45	0,49	0,68	73	0,26	0,80

17. 1. UV-Spektren der Thiazole

In Tabelle 9 sind die UV-Maxima der von mir dargestellten Thiazol- bzw. Thiazolin-Derivate zusammengestellt. Sie wurden z.T. in Kapitel 12 diskutiert. Als Lösungsmittel diente, soweit nicht anders angegeben, Methanol.

Tabelle 9					
Substanz-Nr.:	λ /nm		log ϵ		
58	272	363	4,51		
59	235	362	4,48		
60		386, 400	4,57		
61	235	387	4,57		
62	249, 290,	414	4,23		
63	248, 285,	414	4,66		
65	236	338	3,94		
66	240, 290,	402	4,13		
67	242, 294,	426	4,32		
68	240	345	4,42		
69	278	332	4,46	in Äthanol.HCl	
69	235	336	4,47		
69	242, 280,	412	4,02		
70	235, 280,	341	4,45		
70	238, 280,	351	4,56	in Äthanol.HCl	
70	245, 284,	412	4,18		
71	235, 250,	363	4,45		
72	249, 290,	414	4,36		
73		377	4,41	in Dioxan	
74		383	4,04		
75	235, 308,	383	4,38		
76	225, (250, 288)		4,40		

17. 2. IR-Spektren der Thiazol- bzw. Thiazolinverbindungen

Die IR-Spektren wurden bereits im Kapitel 12 diskutiert. Im folgenden werden neben den NH- und CN- Banden die beobachtete breite Thiazol-I Bande (mittlere Werte) und die nach BOGOMOLOV⁷⁰⁾ als Thiazolinbande interpretierbare Absorption angegeben, sowie die Bandenlage der C=C-Valenzschwingungen.

Tabelle 10

Nr.:	NH-	CN	CO	C=C	Thiazol-I	Thiazolin
58	--	--	--	1620	1550	1595
59	--	--	--	1610	1550	1585
60	--	2200	--	1605/1600	1525	1575
61	--	2200	--	1605	1525	1585
62	--	--	--	1650/1630	1525	1580
63	--	--	--	1650/1630	1525	1580
65	--	--	1650			1580
66	--	2220	1660		1530	1590
67	--	--	1665	1630/1615	1535	1590
68	3300/3210	--	--	1630	1565/1505	--
69	3400	--	--	1650/1600	1530	--
70	3240	2220	--	1650/1600	1520	--
71	--	--	--	1610	1550	1580
72	--	--	--	1630	1525	1600
73	--	--	--	1615	1545	1580
74	--	--	--	1610	1550	1590
75	--	--	1655	1610	1560	1590
76	3220	--	--		1570/1550	--

18. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde über Darstellung und Reaktionen verschiedener Thio-enamide berichtet. Aus Thioharnstoff-Derivaten entstanden durch Kondensation mit substituierten Acetaldehyden, z.B. Diphenylacetaldehyd, Phenylcyanacetaldehyd und Formylfluoren, verschiedene Thio-enamide. Am Beispiel des N-Methyl-N'(1,1-diphenyl-äthenyl-2)-thioharnstoffs wurde die Stellung der Substituenten am Thioharnstoff geklärt. Bei der Reaktion von Methylthioharnstoff und Phenylcyanacetaldehyd entstand neben dem erwarteten Thio-enamid das 1-Methyl-2-thio-5-phenyl-uracil, dessen Struktur auf chemischem Weg und mit Hilfe der NMR-Spektren aufgeklärt werden konnte.

Aus den von mir synthetisierten Bis-äthenyl-thioharnstoff-Derivaten versuchte ich ungesättigte Carbodiimide herzustellen, was jedoch nicht gelang. In Einzelfällen konnten die entsprechenden Harnstoff-Derivate isoliert werden.

1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylester-äthen erwies sich als geeignetes Ausgangsprodukt für die Synthese einer Reihe bisher noch nicht beschriebener Thioharnstoff- und Thiosemicarbazid-Derivate.

Durch NMR-Spektren konnten für den "Triacetylthioharnstoff" zusätzliche Aussagen über die Struktur gewonnen werden.

Die dargestellten Thio-enamide wurden mit ω -Bromacetophenon, Bromcyclohexandion und 1-Chlor-butanon-(2) zu Thiazolin-Derivaten kondensiert, wobei der Vergleich der NMR-Spektren dieser Verbindungen mit Spektren von Thiazol-Derivaten Aufschlüsse über die chemische Verschiebung des Ring-Methin-

protons (C^5) ergab.

Wegen der Schwierigkeiten bei der Deutung der IR-Spektren von Thio-enamiden wurden eine größere Zahl von IR-Spektren dieser Verbindungen aufgenommen, mit Spektren entsprechender Enamide verglichen und diskutiert.

Praktischer Teil19. Inhaltsverzeichnis

<u>19. 1. Messtechnischer Teil</u>	79
<u>19. 2. Allgemeine Arbeitsvorschriften</u>	80
<u>19. 3. Ausgangsverbindungen</u>	82
<u>19. 4. 1.</u>	
<u>Darstellung verschiedener Thioharnstoff-Derivate</u>	86
N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff(21) .	86
N-Methyl-N'-(9-fluorenyliden-methyl-)thioharnstoff(26) .	86
N-Methyl-N'-(1-phenyl-1-carbomethoxy-äthenyl-2-)thio-	
harnstoff(27)	87
N-Methyl-N'-(1,3-dimethyl-barbitursäure-5-methyliden-	
yl-)thioharnstoff(28)	87
N-Methyl-N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff(29)	87
N-Dimethyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff(31)	88
N-Dimethyl-N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharn-	
stoff(32)	88
N-Phenyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff(33) .	89
N-Phenyl-N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff	
(34)	89
N-Phenyl-N'-(9-fluorenyliden-methyl-)thioharnstoff(35) .	90
N,N'-Bis-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff(40) . .	90
N-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff(42)	91
N-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)N'-(1-phenyl-1-cyan-äthen-	
yl-2-)thioharnstoff(43)	91
N,N'-(9-Fluoren-methylen-)thioharnstoff(45)	92
N -(1,1-Diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff(48)	93
N-Cyclohexyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharn-	
stoff(49)	93
N-(2'-Pyrimidyl)-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thio-	
harnstoff(50)	93
1-Dimethyl-4-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thiosemicarb-	
azid(51)	93

1-Phenyl-4-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thiosemicarb- azid(52)	93
1-Diphenyläthyl-4-phenyl-thiosemicarbazon(53)	93

19. 4. 2.

<u>Darstellung verschiedener Thiazol- bzw. Thiazolin- Derivate</u>	94
--	----

<u>Umsetzungen von ω-Bromacetophenon mit</u>	94
--	----

N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff(58)

N-Methyl-N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharn-
stoff(60)

N-Methyl-N'-(fluorenyliden-methyl-)thioharnstoff(62)

<u>Umsetzungen von 4-ω-Dibromacetophenon mit</u>	94
--	----

N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff(59)

N-Methyl-N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharn-
stoff(61)

N-Methyl-N'-(9-fluorenyliden-methyl-)thioharnstoff(63)

<u>Umsetzungen von 2-Brom-cyclohexandion mit</u>	96
--	----

Phenylthioharnstoff(68)

N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff(65)

N-Methyl-N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff
(66)

N-Methyl-N'-(9-fluorenyliden-methyl-)thioharnstoff(67)

2-(1',1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)amino-4-phenylthiazol(69). 98

2-(1'-Phenyl-1'-cyan-äthenyl-2'-)amino-4-phenyl-
thiazol(70) 98

2-(1',1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)imino-3-methyl-4-äthyl-
thiazolin(71) 99

2-(9'-fluorenyliden-methyl-)imino-3-methyl-4-äthyl-
thiazolin(72) 99

2-(1',1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)imino-3-(1'',1''-diphenyl-
äthenyl-2'')-4-phenyl-thiazolin(73). 100

2-(1',1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)imino-3-(1'',1''-diphenyl-
äthenyl-2'')-4-p-brom-phenyl-thiazolin(74) 100

2-(1',1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)imino-3-(1'',1''-diphenyl-äthenyl-2'')-7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazolin(75).	100
2,2-Diaminomethyl-4,4'-dithiazol(76)	101

19. 4. 3.

<u>Darstellung verschiedener Substanzen</u>	101
---	-----

1,1-Diphenyl-2-thiobenzamido-äthen(19).	101
1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylester-äthen(24). . .	102
(9-Fluoren-methylen-)thiocarbamidsäurephenylester(24a). .	102
Bis-(9-Fluorenyliden-methyl-)amin(25).	103
1-Methyl-2-thio-5-phenyl-uracil(30).	104
N-Acetyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)harnstoff(36). . . .	104
N-Acetyl-N'-(9-fluorenyliden-methyl-)harnstoff(37). . . .	105
N,N'-Bis-(1,1-Diphenyl-äthenyl-2-)harnstoff(41).	105
N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)harnstoff(47). . . .	106
1-Phenyl-1-cyan-äthen(44).	107

19. 1. Messtechnischer Teil

Die Schmelzpunkte wurden mit dem Linström-Block bestimmt und sind nicht korrigiert.

UV-Spektren wurden in einem Zeiss-Photometer M 4 Q II in Methanol gemessen, soweit nicht anders angegeben.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte in einem Perkin-Elmer-Spektralphotometer 237 in Kaliumbromid.

NMR-Spektren wurden mit einem Varian A 60 Gerät aufgenommen, Tetramethylsilan diente als innerer Standard +).

Die Molekulargewichte wurden mit einem Mechrolab Vapor Pressure Osmometer 301 A in den angegebenen Lösungsmitteln ermittelt.

Die Dünnschichtplatten wurden mit Kieselgel GF₂₅₄ (E.Merck, Darmstadt) beschichtet. Die Substanzen wurden in 1 - 10%igen Lösungen aufgetragen und in den jeweils angegebenen Fließmittelsystemen entwickelt.

Die Ausbeuteangaben beziehen sich auf einmal umkristallisierte und getrocknete Reaktionsprodukte.

+) Herrn Dr.K.Rehse (Pharmazeut.Institut der F.U. Berlin) danke ich für seine Hilfe bei der Interpretation der NMR-Spektren.

19. 2. Allgemeine Arbeitsvorschriften

A) Darstellung der Enamide nach der Schleppmittelmethode

Nach einer Vorschrift von NAGAR²²⁾ werden je 0,02 Mol der Reaktionspartner in dem angegebenen Schleppmittel mit katalytischen Mengen Schwefelsäure oder p-Toluolsulfonsäure bis zur vollständigen Wasserabscheidung erhitzt, anschließend das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abgezogen. Danach wird, wie im Einzelnen beschrieben, der Rückstand weiterverarbeitet.

B) Darstellung nach der Essigsäuremethode

Die Reaktionspartner werden, wenn nicht anders angegeben, im Molverhältnis 1:1 (je 0,02 Mol) in einer genügenden Menge Eisessig gelöst und mit einigen Tropfen Schwefelsäure etwa 30-60 Minuten rückfließend erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand nach Angabe weiterverarbeitet.

C) Darstellung der Thiazole

Je 0,01 Mol der Thioamide und α -halogenierten Ketone werden etwa 30 Minuten in Äthanol rückfließend erhitzt, das Lösungsmittel zum größten Teil abdestilliert und der Rückstand mit Ammoniak versetzt. Der abgesaugte Niederschlag wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

D) Darstellung der Thioharnstoffe und Thiosemicarbazone
aus 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylesteräthen

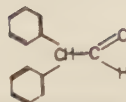
Wenn nicht anders angegeben werden 0,01 Mol 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylesteräthen mit dem entsprechenden Amin in geringem Überschuß etwa ein bis zwei Stunden in Äthanol rückfließend erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Lösung auf Eis gegossen und so lange auf dem Magnetprüher gerührt, bis sich ein filtrierbarer Niederschlag gebildet hat. Nach etwa ein bis zwei Stunden kann der Niederschlag abgeaugt werden und aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert werden.

E) Umwandlung der Thioharnstoffe in Harnstoffe nach SHEEHAN⁴⁴⁾

0,003 Mol Thioharnstoff und 0,009 Mol Quecksilberoxid (pro analysi, E. Merck, Darmstadt) werden in 20 ml Aceton 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das entstandene Quecksilbersulfid wird abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird aus den angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert.

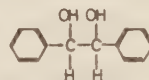
19. 3. Ausgangsverbindungen

Diphenylacetaldehyd



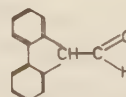
Die Darstellung erfolgte nach einer von DANILOV und VENUS-DANILOVA⁸¹⁾ beschriebenen, von NAGAR²²⁾ veränderten Methode durch Wasserabspaltung aus Hydrobenzoin ($Kp_{0,1} 130^\circ$).

Hydrobenzoin



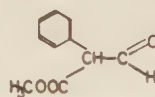
Hydrobenzoin wurde nach einer von DANILOV⁸²⁾ beschriebenen, von SEEMANN⁸³⁾ modifizierten Methode dargestellt ($Fp. 137^\circ$).

9-Formylfluoren



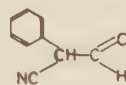
Diese Substanz wurde aus Fluoren und Ameisensäureäthylester nach einem von VON und WAGNER³³⁾ angegebenen Verfahren dargestellt.

Phenyl-carbomethoxy-acetaldehyd



WISLICENUS⁸⁴⁾ beschrieb die Darstellung aus Phenylessigsäuremethylester und Ameisensäureäthylester ($Kp_{0,6} 120^\circ$).

Phenylcyanacetaldehyd



Die Darstellung erfolgte nach einer von WISLICENUS⁸⁵⁾ beschriebenen und von NAGAR²²⁾ modifizierten Methode ($Fp. 157^\circ$)

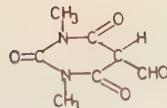
81) S. Danilov, E. Venus-Danilova, Ber.dtsch.chem.Ges. 59, 1041 (1926)

82) S. Danilov, Ber.dtsch.chem.Ges., 60, 2393 (1927)

83) W. Seemann, Dissertation, F.U.Berlin 1966

84) W. Wislicenus, Liebigs Ann.Chem. 413, 206 (1917)

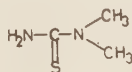
85) W. Wislicenus, Liebigs Ann.Chem. 291, 202 (1896)

5-Formyl-1,3-dimethyl-barbitursäureCLARK-LEWIS und THOMPSON⁸⁶⁾ geben für

diese Substanz eine Darstellung aus 1,3-Dimethyl-barbitursäure und Ortho-ameisensäureester an.

N,N-Dimethyl-thioharnstoff

Aus Dimethylcyanamid und Thioharnstoff



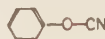
erfolgte die Darstellung nach einer Vorschrift von BIRTWELL⁸⁷⁾ (Fp. 163-164°).

N,N'-Dimethyl-thioharnstoff

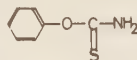
Aus Methylamin und Methylisocyanat nach MOORE und CROSSLEY⁸⁸⁾.

Phenylcyanat

Nach GRIEGAT und PÜTTER³⁰⁾ aus Phenol und Bromcyan.

Thiocarbamidsäure-phenylester³⁰⁾

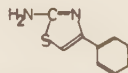
Nach GRIEGAT und PÜTTER wird frisch



destilliertes Phenylcyanat in ätherischer Lösung mit Triäthylamin einem kräftigen H₂S-Strom ausgesetzt, bis das Produkt ausfällt. Es wird abgesaugt und ohne Umkristallisieren weiterverarbeitet.

2-Amino-4-phenylthiazol

Aus Thioharnstoff und ω-Bromacetophenon nach TRAUMANN⁸⁹⁾ (Fp. 185°):



86) J.W. Clark-Lewis, M.J. Thompson, J.chem.Soc. 1959, 2401

87) S.Birtwell, F.H.S.Curd, J.A.Hendry, F.L.Rose, J.chem.Soc. 1948, 1653

88) M.L. Moore, F.S. Crossley, Org.Syntheses, Coll.Vol.3, 617

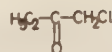
89) V.Traumann, Liebigs Ann.Chem. 249, 31 (1888)

2-Brom-cyclohexandion

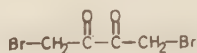
Bromieren von Dihydroresorzin nach
LEHMANN⁹⁰⁾ und Mitarb. (Fp. 185°).

1-Chlor-butanon-(2)

Aus Propionsäurechlorid und Diazomethan
nach einer Vorschrift von ERLÉNMEYER und Mitarb.⁹¹⁾
(Kp₇₆₀ 137-138°, Kp₁₇ 40-41°).

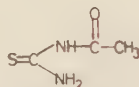
1,4-Dibromdiacetyl

Bromieren von Diacetyl⁹²⁾.

Monoacetylthioharnstoff^{39a}nach³⁸⁾und⁴¹⁾

weiße Prismen, Fp.: 165°, UV: λ -max. 273 nm

C₃H₆N₂OS (118,2)

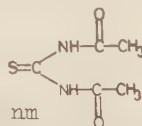


Thioharnstoff und Acetanhydrid werden zu je 0,23 Mol im
Wasserbad erhitzt, nach dem Abkühlen das erstarrte gelbe
Produkt mit Wasser gewaschen, erneut in heissem Wasser ge-
löst und weitere 4 Stunden auf dem Wasserbad erhitzt. Nach
dem Abkühlen scheiden sich weiße Kristalle ab, die mit
Wasser gewaschen werden.

Diacetylthioharnstoff^{39c}

gelbe Nadeln, Fp.: 150-151°, UV: λ -max. 285 nm

C₅H₈N₂O₂S (160,2)



Nach einer Vorschrift von STOUGHTON⁹³⁾ aus Acetylthioharn-
stoff und Acetanhydrid dargestellt.

90) G. Lehmann, B. Lücke, H. Schick, G. Hilgetag, Z. Chem.
7, 422 (1967), Chem. Ber. 101, 787 (1968)

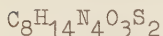
91) E. Prijs, H. Erlenmeyer, J. Ostertag, Helv. chim. acta
30, 2112 (1947)

92) P. Ruggli, M. Herzog, J. Wegmann, H. Dahn, Helv. chim. acta
29, 98 (1946)

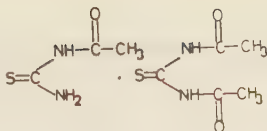
Triacetylthioharnstoff 39b

blaßgelbe, rhombische Kristalle

Ep.: 152°, UV: λ -max. 276 nm

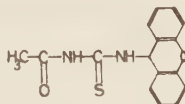


Bei der Darstellung nach³⁸⁾ des Monoacetylthioharnstoffs aus Thioharnstoff und Acetylchlorid in Toluol.

Xanthylderivat 38

blaßgelbe Nadeln (Äthanol)

Ep.: 224°



Diese Verbindung wurde durch halbstündiges Erhitzen der Acetylthioharnstoffe mit einem Überschuß von Xanthidrol-reagens nach⁹⁴⁾ dargestellt.

Ber. %: 64,41 C, 4,73 H, 9,39 N

Gef. %: 64,40 C, 4,90 H, 9,46 N

93) R.W. Stoughton, J.org.Chemistry 2, 514 (1938)

94) R.F. Phillips, B.M. Pitt, J.Amer.chem.Soc. 65, 1355 (1943)

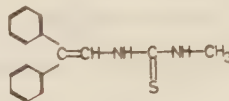
19. 4. 1. Darstellung verschiedener Thioharnstoff-Derivate

N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2)-thioharnstoff²¹

farblose Kristalle (Benzol), Fp.: 135°

UV: λ -max: 310 nm

C₁₆H₁₆N₂S (268,3)



a)

0,5 g 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylester-äthen werden in 20 ml Aceton gelöst und mit 15 ml 33%iger alkoholischer Methylaminlösung versetzt. Nach 24 Stunden wird diese Lösung auf Eis gegossen und nach Methode D weiterverarbeitet.

Ausbeute: 35% d.Th.

Ber. %: 71,64 C, 6,01 H, 10,45 N

Gef. %: 71,78 , 6,52 , 9,85

b)

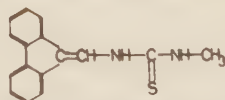
Das nach a) dargestellte Produkt erwies sich in allen Eigenschaften dem von NAGAR²²⁾ dargestellten Thio-enamid identisch. Nach der Schleppmittelmethode (Toluol) wurde hier Diphenylacetaldehyd mit Methylthioharnstoff umgesetzt, nach dem Abziehen des Lösungsmittels mit Ligroin erhitzt und ebenfalls aus Benzol umkristallisiert.

N-Methyl-N'-(9-fluorenyliden-methyl-)thioharnstoff²⁶

schwach gelb gefärbte Nadeln (Benzol),

Fp.: 156°, UV: λ -max: 350 nm

C₁₆H₁₄N₂S (266,3)



In Chloroform werden äquimolare Mengen Formylfluoren und Methylthioharnstoff nach Methode A umgesetzt.

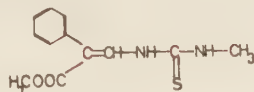
Ausbeute: 65 % d.Th.

Ber. %: 72,15 C, 5,27 H, 10,51 N

Gef. %: 71,70 , 5,57 , 10,29

N-Methyl-N'-(1-phenyl-1-carbomethoxy-äthenyl-2-)thioharnstoff

farblose Nadeln (Benzol/Äthanol) Fp.: 168°

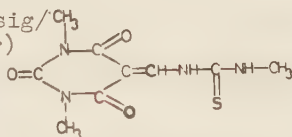
27UV: λ -max: 299 nm $C_{12}H_{14}N_2O_2S$ (250,3)

Nach Methode A wird Phenylcarbomethoxyacetaldehyd und Methylthioharnstoff in Benzol umgesetzt, der Rückstand mit Petroläther versetzt und nach einigen Tagen umkristallisiert.

Ausbeute: 20 % d.Th.

Ber. %: 57,58 C, 5,64 H, 11,19 N, 12,80 S

Gef. %: 57,74 , 5,59 , 11,29 , 12,97

N-Methyl-N'-(1,3-dimethyl-barbitursäure-5-methylenyl-)thioharnstoff 28schwach gelb gefärbte Nadeln (Eisessig/
Wasser)Fp.: 231°, UV: λ -max: 328 nm $C_9H_{12}N_4O_3S$ (256,3)

Nach Methode A werden 1,3-Dimethyl-5-formyl-barbitursäure und Methylthioharnstoff im Schleppmittel Benzol umgesetzt und der Rückstand mit Petroläther versetzt.

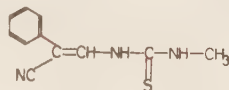
Ausbeute: 45 % d.Th.

Ber. %: 42,18 C, 4,72 H, 21,87 N

Gef. %: 42,43 , 4,98 , 22,12

N-Methyl-N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff 29

farblose Kristalle (Eisessig/Wasser) Fp.: 247°

UV: λ -max: 317 nm $C_{11}H_{11}N_3S$ (217,3)

Nach Methode A aus Phenylcyanacetaldehyd und Methylthioharnstoff im Schleppmittel Amylalkohol (40 Min.!), nach dem Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand mit Benzol und Ligroin versetzt.

Ausbeute: 35 % d.Th.

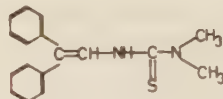
Ber. %: 60,81 C, 5,10 H, 19,34 N, 14,76 S
 Gef. %: 60,98 , 4,95 H, 19,32 , 14,19

N-Dimethyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff 31

farblose Rhomben (Äthanol), Fp.: 158°

UV: λ -max: 308 nm

$C_{17}H_{18}N_2S$ (282,4)



a)

Methode A aus Diphenylacetaldehyd und N,N-Dimethylthioharnstoff im Schleppmittel Benzol. Der ölige Rückstand wird in Methanol gekocht und abgesaugt.

Ausbeute: 75 % d.Th.

Ber. %: 72,30 C, 6,42 H, 9,91 N, 11,35 S
 Gef. %: 72,79 , 6,64 , 9,91 , 11,30

MG gef.: 282 ($CHCl_3$)

b)

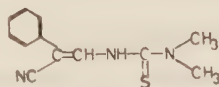
Nach Methode D werden 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylester-äthen²⁰ mit N,N-Dimethylhydrazin umgesetzt. Die aus Äthanol umkristallisierte Substanz war in allen Eigenschaften dem nach a) hergestellten Produkt identisch.

N-Dimethyl-N'-(1-phenyl-1cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff 32

schwach gelbliche Nadeln (Äthanol), Fp.: 144°

UV: λ -max: 317 nm

$C_{12}H_{13}N_3S$ (231,3)



Nach Methode A aus Phenylcyanacetaldehyd und N,N-Dimethylthioharnstoff im Schleppmittel Benzol.

Ausbeute: 25 % d.Th.

Ber. %: 62,31 C, 5,66 H, 18,16 N
 Gef. %: 62,48 , 4,64 , 18,51

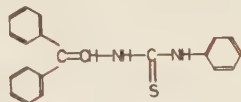
N-Phenyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff 33

schwach gelb gefärbte Nadeln (Aceton/Wasser)

Fp.: 192°, UV: λ -max: 319 nm

C₂₁H₁₈N₂S (330,5)

a)



Nach Methode A werden Diphenylacetaldehyd und N-Phenylthioharnstoff im Schleppmittel Benzol umgesetzt und der Rückstand mit Petroläther versetzt.

Ausbeute: 35 % d.Th.

Ber. %: 76,32 C, 5,49 H, 8,47 N

Gef. %: 76,54, 5,57, 8,45

b)

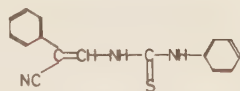
Nach Methode D wird 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylester-äthen²⁰ mit Phenylhydrazin umgesetzt. Das erhaltene Produkt entspricht dem nach a) hergestellten in allen Eigenschaften.

N-Phenyl-N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff 34

schwach gelb gefärbte Nadeln (Aceton/Wasser)

Fp.: 216°, UV: λ -max: 328 nm

C₁₆H₁₃N₃S (279,4)



Nach Methode A wird Phenylcyanacetaldehyd und Phenylthioharnstoff in Benzol umgesetzt.

Ausbeute: 80 % d.Th.

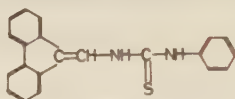
Ber. %: 68,79 C, 4,69 H, 15,04 N

Gef. %: 68,80, 4,84, 15,30

N-Phenyl-N'-(9-fluorenyliden-methyl-)thioharnstoff³⁵

gelbe Nadeln (Benzol), Fp.: 199°

UV: λ -max: 358 nm



Nach Methode A durch Umsetzung von Formylfluoren und Phenylthioharnstoff in Benzol.

Ausbeute: 75 % d.Th.

Ber. %: 76,78 C, 4,91 H, 8,52 N, 9,76 S

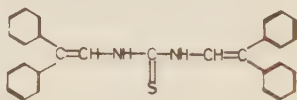
Gef. %: 76,54 , 5,30 , 8,50 , 9,34

N,N'-Bis-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff⁴⁰

schwach gelbe Kristalle (Dioxan)

Fp.: 198°, UV: λ -max: 347 nm (Dioxan)

C₂₉H₂₄N₂S (432,5)



a)

N-(1,1-Diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff⁴⁸ wird mit

Diphenylacetaldehyd nach Methode A im Schleppmittel Benzol umgesetzt, der Rückstand mit Methanol verrieben und aus

Aceton umkristallisiert. Da die IR-Spektren mit dem nach

b) hergestellten Thio-enamid (NAGAR²²) nicht übereinstimmen (zusätzliche Bande bei 1700 cm⁻¹), wurde noch

einmal aus Dioxan umkristallisiert. Die IR-Spektren waren

nun identisch. Ähnliche Beobachtungen haben PAULIG⁹⁵) und

Mitarb. bei IR-Untersuchungen über Barbitursäurederivate

beschrieben. Bei Anwendung verschiedener Umkristallisations-

methoden können die IR-Spektren von gleichen Substanzen un-

terschiedliche Banden zeigen.

Ausbeute: 30 % d.Th.

95) G. Paulig, H. Gansau, P. Knorr, L. Erbe
Z.analyt.Chem. 193, 28 (1963)

Ber. %: 80,56 C, 5,55 H, 6,48 N, 7,41 S
 Gef. %: 80,95 , 5,77 , 5,49 , 6,47

MG gef.: 437 (CHCl₃)

b)

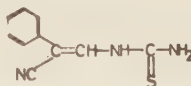
Durch Umsetzung von Diphenylacetaldehyd und Thioharnstoff im Molverhältnis 2:1 nach der Essigsäuremethode B erhielt NAGAR²²) das gleiche Thio-enamid.

N-(1-Phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff 42

schwach gelb gefärbtes Pulver (Eisessig/Wasser)

Fp.: 205° (Zers.), UV: λ-max: 319 nm

C₁₀H₉N₃S (203,3)



Phenylcyanacetaldehyd und Thioharnstoff werden nach Methode A in Amylalkohol im Molverhältnis 1:1 oder 2:1 umgesetzt. Zur Umkristallisation des amorphen Niederschlages eignet sich nur ein Eisessig/Wasser- Gemisch.

Ausbeute: 45 % d.Th.

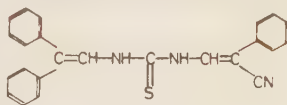
Ber. %: 59,07 C, 4,46 H, 20,67 N, 15,79 S
 Gef. %: 59,18 , 4,56 , 19,96 , 16,72

N-(1,1-Diphenyl-äthenyl-2-)N'-(1-phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff 43

schwach gelb gefärbte Nadeln (Eisessig)

Fp.: 193-196°, UV: λ-max. 350 nm

C₂₄H₁₉N₃S (381,5)



a)

Beim Erhitzen von N-(1,1-Diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff und Phenylcyanacetaldehyd nach Methode A in Benzol fällt die Substanz aus und wird mehrmals aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 65 % d.Th.

Ber. %: 75,57 C, 5,02 H, 11,01 N
 Gef. %: 75,26 , 5,50 , 10,32

MG gef.: 381 (CHCl₃)

b)

Nach der gleichen Methode wird N-(1-Phenyl-1-cyan-äthenyl-2-)thioharnstoff **42** mit Diphenylacetaldehyd zur Reaktion gebracht und ergibt ein identisches Produkt.

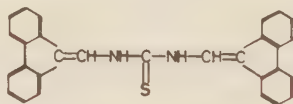
Ausbeute: 25 % d.Th.

N,N'-(9-fluoren-methylen-)thioharnstoff **45**

gelb gefärbte Nadeln (Benzol),

Fp.: 256°, UV: λ -max: 400 nm

C₂₉H₂₀N₂S (428,6)



Nach halbstündigem Erhitzen (Methode B) von Formylfluoren und Thioharnstoff im Verhältnis 2:1 in Eisessig am Rückflußkühler fällt eine gelbe Substanz aus.

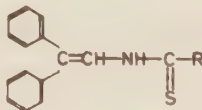
Ausbeute: 85 % d.Th.

Ber. %: 81,29 C, 4,70 H, 6,53 N, 7,48 S

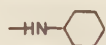
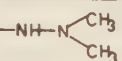
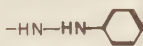
Gef. %: 80,98 , 4,62 , 6,20 , 7,06

Thioharnstoffe und Thiosemicarbazide

Nach Methode D werden 1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylester-äthen **20** sowie das Amin- oder Hydrazinderivat zu je 0,005 Mol umgesetzt. Es werden die Produkte der allgemeinen Formel



erhalten:

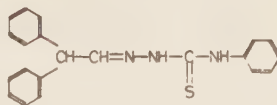
Nr.: R=	Sp.: (MG)	UV: λ -max: in nm	umkrist.	Ber.: %C, %H, %N Gef.:
48 	196°	307	Eisess.	70,82, 5,54, 11,01 70,52, 5,57, 10,28
$C_{15}H_{14}N_2S$ (254,4)				MG gef.: 248 (Aceton)
49 	188°	310	Äthanol, Wasser	75,18, 6,91, 8,35 74,92, 7,20, 7,80
$C_{21}H_{23}N_2S$ (335,5)				
50 	121°	309	Äthanol	72,48, 5,17, 12,68 72,19, 5,20, 12,72
$C_{20}H_{17}N_3S$ (331,4)				
51 	180°	309	Äthanol	68,65, 6,44, 14,13 68,62, 6,45, 14,54
$C_{17}H_{19}N_3S$ (297,4)				
52 	170°	316	Äthanol/ Wasser	73,01, 5,54, 12,17 72,87, 5,75, 12,12
$C_{21}H_{19}N_3S$ (345,5)				

1-Diphenyläthyl-4-phenyl-thiosemicarbazon 53

weiße Nadeln (Äthanol), Fp.: 156°

UV: λ -max: 281 nm

$C_{21}H_{19}N_3S$ (345,5)



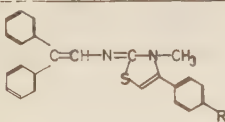
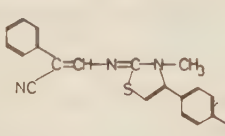
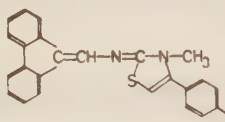
Diphenylacetaldehyd und 4-Phenylthiosemicarbazid werden nach Methode A in $CHCl_3$ umgesetzt und der ölige Rückstand mit Methanol angerieben.

Ausbeute: 70 % d.Th.

Ber. %: 73,01 C, 5,54 H, 12,17 N, 9,28 S
Gef. %: 72,57 , 5,62 , 12,07 , 8,97

19.4.2. Darstellung verschiedener Thiazol- bzw. Thiazolin-Derivate

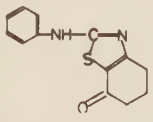
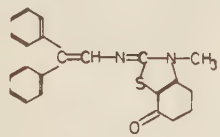
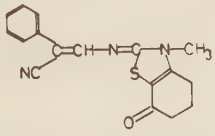
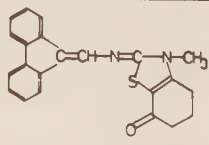
Durch Umsetzung von ω -Bromacetophenon bzw. 4- ω -dibromacetophenon und den entsprechenden Thio-enamiden nach Methode C erhielt ich folgende Thiazolin-Derivate:

Thiazolin-Derivat	R=	Nr.:	Fp.:	UV: λ -max: in nm	umkrist. aus
	H	58 +)	141°	363	Äthanol
	Br	59	129°	362	Äthanol
	H	60	115°	386	Eisessig
	Br	61	146°	387	Äthanol/ Wasser
	H	62	Salz: 220°	414	Äthanol
	Br	63	Base: 149° 170° (Z)	414 414	Äthanol Aceton/ Wasser

+) s. NAGAR²²⁾

Ausbeute d.Th.	Summenformel	Molekular- gewicht	Ber. %: C H N
			Gef. %: C H N
70 %	$C_{24}H_{20}N_2S$	368,5	78,22 5,47 7,60 78,35 5,41 7,76
55 %	$C_{24}H_{19}N_2SBr$	447,4	64,43 4,28 6,26 64,62 4,28 6,20
65 %	$C_{19}H_{15}N_3S$	317,4	71,90 4,76 13,24 71,89 4,83 12,91
45 %	$C_{19}H_{14}N_3SBr$	369,3	57,59 3,56 10,60 57,59 3,99 10,59
70 %	$C_{24}H_{18}N_2S \cdot HBr$	447,3	64,55 4,28 6,26 64,65 4,22 5,38
45 %	$C_{24}H_{18}N_2S$	366,5	78,66 4,95 7,64 79,06 5,26 7,55
75 %	$C_{24}H_{17}N_2SBr$	445,4	64,72 3,84 6,29 64,40 4,20 6,18

Durch Umsetzung von 2-Bröm-cyclohexandion mit Thioharnstoffen (bzw. Thio-enamiden) in Äthanol nach Methode C wurden folgende Reaktionsprodukte erhalten:

Thiazol- bzw. Thiazolin-Derivat	Nr.:	Ep.:	UV: λ -max: in nm	umkrist. aus
	68	195°	345	Wasser
	65	199°	339	Äthanol
	66	254°	402	Eisessig ⁺)
	67	261°	426	CHCl ₃ /Äthanol ⁺)

+) Nach Methode C gelang die Umsetzung bei den Substanzen 66 und 67 nur, wenn das Reaktionsgemisch mit einigen Tropfen Pyridin versetzt wurde. Bei Substanz 67 fiel die Base beim rückfließenden Erhitzen zum Teil schon aus. Der Rückstand wurde wie üblich aufgearbeitet und ergab das gleiche Produkt.

Ausbeute	Summenformel	Molekular- gewicht	Ber. %:	C	H	N
			Gef. %:	C	H	N
70%	$C_{13}H_{12}N_2OS$	244,3		63,91 64,46	4,95 5,31	11,46 11,59
65%	$C_{22}H_{20}N_2OS$	360,5 (MG gef.: 343- $CHCl_3$)		73,30 73,68	5,59 5,93	7,77 7,77
70%	$C_{17}H_{15}N_3OS$	309,4		66,00 65,70	4,89 5,17	13,58 13,81
55%	$C_{22}H_{18}N_2OS$	358,5		73,70 73,59	5,06 5,52	7,82 7,71

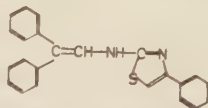
2-(1'-1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)amino-4-phenyl-thiazol 69

schwach gelbliche Nadeln (Äthanol)

UV: λ -max: 332 nm

$C_{23}H_{18}N_2S$ (354,5)

a)



Nach Methode A wird 2-Amino-4-phenyl-thiazol und Diphenylacetaldehyd in Toluol mit dem Katalysator p-Toluolsulfonsäure umgesetzt. Die Elementaranalyse zeigt, daß die Substanz mit einem Mol Toluol auskristallisiert ist.

für $C_{23}H_{18}N_2S + C_7H_8$

Ber. %: 80,68 C, 5,86 H, 6,26 N

Gef. %: 80,24 , 5,47 , 6,46

b)

Wird nach der gleichen Methode Ameisensäure als Katalysator eingesetzt, der vom Lösungsmittel befreite Rückstand mit Methanol erhitzt, der kristalline Brei abgesaugt und mit Petroläther gewaschen, sowie aus Äthanol umkristallisiert, dann erhalte ich ein Produkt vom Schmelzpunkt 137°. Die Analyse für oben berechnete Substanz ergibt:

Ausbeute: 60 % d.Th.

Ber. %: 77,90 C, 5,12 H, 7,90 N, 9,04 S

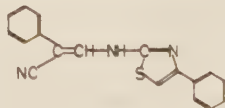
Gef. %: 77,75 , 5,16 , 7,70 , 9,45

2-(1'-Phenyl-1'-cyan-äthenyl-2'-)amino-4-phenyl-thiazol 70

gelbe Nadeln (Äthanol) Fp.: 213°

UV: λ -max: 341 nm

$C_{18}H_{13}N_3S$ (303,4)



Nach Methode A aus 2-Amino-4-phenyl-thiazol und Phenyl-cyanacetaldehyd.

Ausbeute: 70 % d.Th.

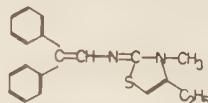
Ber. %: 71,26 C, 4,32 H, 13,85 N.

Gef. %: 71,18 , 4,51 , 13,23

2-(1'-1''-Diphenyl-äthenyl-2'-)imino-3-methyl-4-äthyl-
thiazolin 71

gelbe Nadeln (Äthanol) Fp.: 108°

UV: λ -max: 363 nm



$C_{20}H_{20}N_2S$ (320,5)

Nach Methode C wird N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2)-thioharnstoff 21 mit 1-Chlor-butanon-(2) in Äthanol umgesetzt.

Ausbeute: 75 % d.Th.

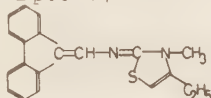
Ber. %: 74,96 C, 6,29 H, 8,74 N, 10,00 S

Gef. %: 74,46 , 6,53 , 8,64 , 9,91

2-(9-fluorenyliden-methyl-)imino-3-methyl-4-äthenyl-
thiazolin 72

tief gelb gefärbte Nadeln (Äthanol) Fp.: 176°

UV: λ -max: 414 nm



$C_{20}H_{18}N_2S$ (318,4)

N-Methyl-N'-(9-fluorenylidenmethyl-)thioharnstoff 26 und 1-Chlor-butanon-(2) wird nach Methode C umgesetzt.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Ber. %: 75,44 C, 5,69 H, 8,79 N, 10,07 S

Gef. %: 75,29 , 5,77 , 8,72 , 10,09

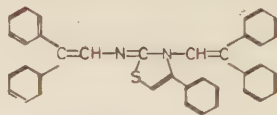
MG gef.: 326 (Aceton)

2-(1',1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)imino-3-(1'',1''-diphenyl-äthenyl-2''-)4-phenyl-thiazolin 73

gelbe Nadeln (Äthanol) Fp.: 201°

UV: λ -max: 345 nm

C₃₇H₂₈N₂S (532,8)



Nach Methode C wird ω -Bromacetophenon mit dem Thio-enamid 40 umgesetzt.

Ausbeute: 50 % d.Th.

Ber. %: 83,42 C, 5,31 H, 5,25 N

Gef. %: 83,01 , 5,23 , 5,15

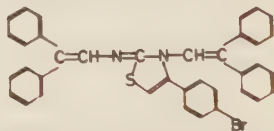
MG gef.: 535 (Aceton)

2-(1',1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)imino-3-(1'',1''-diphenyl-äthenyl-2''-)4-p-brom-phenyl-thiazolin 74

gelbe Kristalle (Aceton), Fp.: 222°

UV: λ -max: 383 nm

C₃₇H₂₇BrN₂S (611,6)



4- ω -Dibrom-acetophenon und Thio-enamid 40 werden nach Methode C umgesetzt.

Ausbeute: 40 % d.Th.

Ber. %: 72,66 C, 4,45 H, 4,58 N

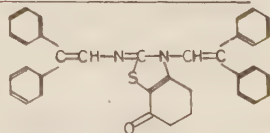
Gef. %: 72,27 , 5,03 , 4,47

2-(1',1'-Diphenyl-äthenyl-2'-)imino-3-(1'',1''-diphenyl-äthenyl-2''-)7-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzothiazolin 75

gelbe Kristalle (Äthanol), Fp.: 208°

UV: λ -max: 383 nm

C₃₅H₂₈N₂OS (524,7)



2-Brom-cyclohexandion wird mit dem Thio-enamid 40 nach Methode C umgesetzt.

Ausbeute: 55 % d.Th.

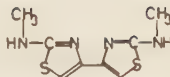
Ber. %: 80,12 C, 5,51 H, 5,34 N
 Gef. %: 80,11 , 5,89 , 4,95

2,2'-Diamino-methyl-4,4'-dithiazol 76

grünliche Kristalle (Äthanol),

Fp.: 245° (Zers.), UV: λ -max: (225) nm

$C_8H_{10}N_4S_2$ (226,3)



Methylthioharnstoff und Dibrom-diacetyl werden nach Methode C umgesetzt. Dabei fällt beim rückfließenden Erhitzen eine schwer lösliche, grün gefärbte Substanz aus, die nur aus viel Äthanol umkristallisiert werden kann.

Ausbeute: 40 % d.Th.

Ber. %: 42,46 C, 4,45 H, 24,76 N, 23,34 S
 Gef. %: 42,74 , 4,58 , 24,73 , 29,08

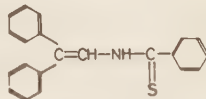
19. 4. 3. Darstellung verschiedener Substanzen

1,1-Diphenyl-2-thiobenzamido-äthen 19

gelbe Nadeln (Äthanol), Fp.: 159-160°

UV: λ -max: 361 nm

$C_{21}H_{17}NS$ (315,4)



Nach Methode A wird Diphenylacetaldehyd und Thiobenzamid in $CHCl_3$ mit katalytischen Mengen p-Toluolsulfonsäure zur Reaktion gebracht. Die nach dem Abkühlen ausgefallenen Kristalle werden aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 60% d.Th.

Ber. %: 79,96 C, 5,43 H, 4,44 N, 10,17 S
 Gef. %: 79,80 C, 5,60 H, 4,11 N, 9,92 S

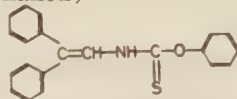
MG gef.: 304 ($CHCl_3$)

1,1-Diphenyl-2-thiocarbamidsäurephenylester-äthen 24

farblose, schuppenförmige Kristalle (Äthanol)

Fp.: 125°, UV: λ -max: 282 nm

C₂₁H₁₇NOS (331,5)



Nach Vorschrift A wird Diphenylacetaldehyd und Thiocarbamidsäurephenylester in Benzol umgesetzt. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird aus Eisessig oder Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 54 % d.Th.

Ber. %: 76,08 C, 5,17 H, 4,23 N, 9,67 S

Gef. %: 76,22 , 5,35 , 4,28 , 10,70

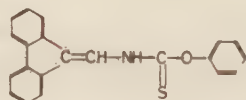
MG gef.: 320 (Aceton)

(9-Fluoren-methylen)-thiocarbamidsäure-phenylester 24a

gelbe Kristalle (Eisessig), Fp.: 153°

UV: λ -max: 351 nm

C₂₁H₁₅NOS (329,4)



Formylfluoren und Thiocarbamidsäurephenylester werden nach Methode A in Benzol umgesetzt. Der vom Lösungsmittel befreite ölige Rückstand erstarrt nach zwei Tagen beim Aufbewahren im Kühlschrank und kann aus Eisessig umkristallisiert werden.

Ausbeute: 30 % d.Th.

Ber. %: 76,57 C, 4,59 H, 4,25 N, 9,73 S

Gef. %: 76,19 , 4,35 , 4,19 , 9,36

MG gef.: 319 (CHCl₃)

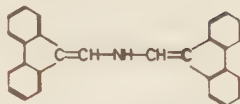
Bis-(9-Fluorenyliden-methyl)-amin 25

orangefarbene Nadeln (Nitrobenzol),

FP.: 316°, UV: λ -max: 431 nm

C₂₈H₁₉N (369,5)

a)



Nach Methode A (Schleppmittel A) werden Formylfluoren und Methylthioharnstoff in äquimolaren Mengen zur Reaktion gebracht. Nach dem Abkühlen fallen die orange gefärbten Nadeln aus, die aus Nitrobenzol oder Dimethylformamid umkristallisiert werden können.

Ausbeute: 55 % d.Th.

Ber. %: 91,02 C, 5,18 H, 3,79 N

Gef. %: 90,80 , 5,29 H, 3,27

b)

0,02 Mol Formylfluoren und 0,01 Mol Thioharnstoff werden nach der Eisessigmethode (B) umgesetzt. Während des Erhitzens fallen die orange gefärbten Nadeln aus und werden nach Abdestillieren des Lösungsmittels nach a) weiterverarbeitet.

c)

Formylfluoren und N,N-Dimethyl-thioharnstoff werden 30 Minuten in Eisessig erhitzt, Aufarbeitung nach a).

d)

Formylfluoren und N,N'-Dimethylthioharnstoff werden nach Methode A (Schleppmittel Toluol) umgesetzt und der Rückstand aus Dioxan umkristallisiert, FP.: 298°. Die Analysen und Spektren stimmen mit dem nach a) hergestellten Produkt überein.

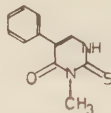
1-Methyl-2-thio-5-phenyl-uracil 30

farblose Kristalle (Eisessig), Fp.: 263°

UV: λ -max: 314 nm

C₁₁H₁₀N₂O₂ (218,3)

a)



Nach Methode A werden Phenylcyanacetaldehyd und Methylthioharnstoff 8 Stunden in Amylalkohol erhitzt. Der vom zum Teil schon ausgefallenen Produkt befreite ölige Rückstand wird mit Benzol und Ligroin angeriechen, die vereinigten Niederschläge aus Eisessig umkristallisiert.

Ausbeute: 30 % d.Th.

Ber. %: 60,52 C, 4,61 H, 12,83 N, 14,68 S

Gef. %: 60,03 , 4,80 , 13,10 , 14,86

MG gef.: 221 (Aceton)

b)

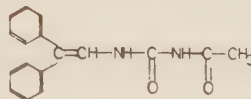
Phenylcarbmethoxy-acetaldehyd und Methylthioharnstoff werden nach Methode B 30 Minuten in Eisessig erhitzt. Der vom Lösungsmittel befreite und umkristallisierte Rückstand zeigt gleiche Eigenschaften, wie das unter a) dargestellte Produkt.

N-Acetyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)harnstoff 36

weiße Nadeln (Chloroform), Fp.: 224°

UV: λ -max: 290 nm

C₁₇H₁₆N₂O₂ (280,3)



Nach Methode A wird Diphenylacetaldehyd mit Monoacetylharnstoff in Toluol umgesetzt, die vom ausfallenden Niederschlag (Ausgangsprodukt) abgetrennte Lösung wird vom Lösungsmittel befreit und mit Methanol verrieben. Die

kristallin gewordene Masse kann aus Chloroform umkristallisiert werden.

Ausbeute: 10 % d.Th.

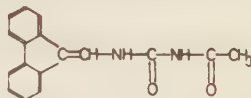
Ber. %: 72,84 C, 5,75 H, 9,99 N

Gef. %: 73,43 , 6,03 , 9,93

N-Acetyl-N'-(9-fluorenyliden-methyl-)harnstoff 37

schwach gelb gefärbte Nadeln (Eisessig)

Fp.: 270°, UV: λ -max: 333 nm



$C_{17}H_{14}N_2O_2$ (278,3)

Nach Methode A wird Formylfluoren mit Monoacetylharnstoff in Benzol umgesetzt.

Ausbeute: 40 % d.Th.

Ber. %: 73,37 C, 5,07 H, 10,07 N

Gef. %: 72,89 , 4,12 , 10,12

Wird nach Methode A Xylol als Lösungsmittel eingesetzt und aus Eisessig umkristallisiert, dann erhält man ein bei 203° schmelzendes Produkt, das in den Spektren mit dem oben beschriebenen übereinstimmt. Möglicherweise ist die Substanz ³⁷ mit einem Mol Xylol auskristallisiert.

Für $C_{17}H_{14}N_2O_2 + C_8H_{10}$ (384,5)

Ber. %: 78,08 C, 6,29 H, 7,28 N

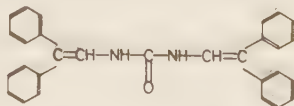
Gef. %: 78,03 , 4,97 , 7,94

N,N'-Bis-(1,1-diphenyl-äthylen-2-)harnstoff 41

farblose Nadeln (Äthanol), Fp.: 288°

UV: λ -max: 318 nm (Dioxan)

$C_{29}H_{24}N_2O$ (416,5)



a)

Diphenylacetaldehyd und Cyanamid werden in Eisessig nach Methode B zur Reaktion gebracht. Der vom Lösungsmittel befrei-

te Rückstand kann aus Dioxan oder Äthanol umkristallisiert werden.

Ausbeute: 85 % d.Th.

Ber. %: 83,67 C, 5,76 H, 6,73 N

Gef. %: 83,72 , 5,75 , 6,71

b)

NAGAR²²⁾ erhielt aus Diphenylacetaldehyd und Harnstoff nach Methode A in Benzol (Ausbeute 20 % d.Th.), sowie nach Methode B in Eisessig (Ausbeute 80 % d.Th.) das gleiche Produkt.

c)

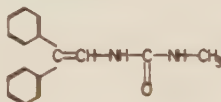
Nach Methode E wird N,N'-Bis-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff ⁴⁰ oxidiert und der Rückstand aus Dioxan umkristallisiert. (Ausbeute 5% d.Th.)

N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)harnstoff ⁴⁷

farblose Nadeln (Benzol), Fp.: 218°

UV: λ -max: 277 nm

C₁₆H₁₆N₂O (252,3)



a)

Nach Methode E wird N-Methyl-N'-(1,1-diphenyl-äthenyl-2-)thioharnstoff ²¹ oxidiert und der Rückstand aus Benzol umkristallisiert.

b)

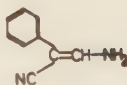
Die gleiche Substanz stellte NAGAR²²⁾ nach Methode A durch Kondensation von Diphenylacetaldehyd und Methylharnstoff in Benzol dar.

1-Phenyl-1-cyan-äthenyl-2-amin ⁴⁴

farblose Blättchen (CCl_4), Fp.: 135°

UV: λ -max: 285 nm

$\text{C}_9\text{H}_8\text{N}_2$ (144,1)



a)

Phenylcyanacetaldehyd und Harnstoff werden nach Methode A in Amylalkohol zur Reaktion gebracht und der Rückstand aus Tetrachlorkohlenstoff umkristallisiert.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Ber. %: 75,00 C, 5,55 H, 19,45 N

Gef. %: 75,05 , 6,37 , 19,87

b)

NAGAR²²⁾ stellte das gleiche Produkt durch Kondensation von Phenylcyanacetaldehyd und Formamid in Amylalkohol nach Methode A her.

Lebenslauf

Am 5. Dezember 1941 wurde ich als Sohn des damaligen Gesandtschaftsangehörigen und heutigen Dozenten Dr. Herbert Schaffer und seiner Ehefrau Elisabeth, geb. Hertzka-Eichler in Sofia geboren.

Von September 1947 bis April 1953 besuchte ich die Grundschule in Berlin-Lichtenrade und Berlin-Charlottenburg, anschließend die Waldoberschule in Berlin-Charlottenburg. Hier bestand ich im März 1960 auf dem neusprachlichen Zweig dieser Schule die Reifeprüfung.

Von 1960 bis 1962 war ich Praktikant in der von Herrn Apotheker Drost geleiteten Witzlebenapotheke in Berlin-Charlottenburg und bestand im März 1962 in Berlin das Vorexamen. Erst im Sommersemester 1963 erhielt ich einen Studienplatz an der Technischen Universität Berlin, im Sommersemester 1964 führte ich an der Freien Universität das Pharmaziestudium fort, bestand hier im April 1966 die Pharmazeutische Staatsprüfung und hatte Gelegenheit an einem dreimonatigen Studienaufenthalt in den USA und CANADA teilzunehmen.

Im Wintersemester 1966/67 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. F. Eiden am Pharmazeutischen Institut der Freien Universität Berlin die vorliegende Arbeit.

Die Bestallung als Apotheker erhielt ich im Mai 1967 und war seit November 1966 wissenschaftlicher Hilfsassistent am Pharmazeutischen Institut.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren: Asmus, Eckardt, Eiden, Hänsel, Jahr, Manecke, Nerdel, Reuter, Schenck, B. Schmidt, Vidic, Wojahn.

